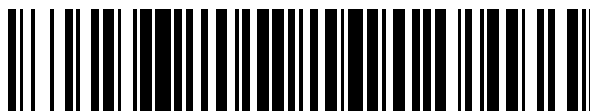


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 141**

51 Int. Cl.:

A61K 31/535 (2006.01)

C07D 413/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2009 E 09828129 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.08.2015 EP 2362775**

54 Título: **Compuestos químicos**

30 Prioridad:

20.11.2008 US 116508 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.10.2015

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;
BLACKLEDGE, CHARLES WILLIAM;
BRADY, GERALD PATRICK;
FENG, YANHOUG G.;
GRANT, SETH W.;
MEDINA, JESUS RAHUL;
MILLER, WILLIAM H. y
ROMERIL, STUART P.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 548 141 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 6-(4-pirimidinil)-1H-indazol que son inhibidores de la actividad de la serina/treonina quinasa, PDK1. 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 metabólicas e inmunes.

Antecedentes de la invención

10 La ruta de la fosfoinositida-3 quinasa (PI3K) regula funciones celulares críticas tales como la progresión del ciclo celular, el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación, así como las acciones metabólicas de la insulina (Hennessey et al. *Nature Rev. Drug Dis.* 4: 988-1004 (2005)). La modulación de la actividad de las quinasas aguas abajo de PI3K está mediada por la quinasa dependiente de 3-fosfoinositida 1 (PDK1), una serina/treonina quinasa de 63 kD que se expresa de forma ubicua en tejidos humanos (Storz y Toker, *Front. Biosci.* 7: 886-902 (2002)). La PDK1 contiene un dominio quinasa amino-terminal, una región enlazadora y un dominio de homología con pleckstrina (PH) en el extremo carboxilo-terminal. El dominio PH se une a los productos lipídicos de PI3K (fostadinilinositol 3,4,5-trifosfato, PIP3) con gran afinidad y facilita la colocalización de la quinasa con sus sustratos que contienen dominio PH. Los sustratos de PDK1 incluyen muchos de la familia de proteínas quinasas AGC (dependientes de AMPc, dependientes de GMPc y proteína quinasa C), incluyendo AKT/PKB, p70S6K, proteína quinasa dependiente de AMP cíclico (PKA), proteína quinasa C (PCK), quinasa inducible por suero y glucocorticoides (SGK), proteína quinasa ribosomal p90 (RSK), quinasa activada por p21 1 (PAK1), PRK1/2 y otras (Wick y Liu, *Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord.* 1: 209-221 (2001); Mora et al., *Semin. Cell Dev. Biol.* 15: 161-170 (2004)). Estudios recientes *in vivo* con ratones PDK1(-/-) y PDK1(-/+) mostraban que AKT, p70S6K, RSK y proteína quinasa C son mediadores clave de la función de PDK1, regulando diversas funciones celulares (Lawlor et al *EMBO J.* 21: 3728-3738 (2002); Williams et al., *Curr. Biol.* 10: 439-448 (2000); Storz y Toker, *Front. Biosci.* 7: 886-902 (2002)). La activación de estos sustratos por PDK1 conduce a un aumento en la captación de glucosa, la síntesis de proteínas y la inhibición de proteínas proapoptóticas.

30 Se observa una disregulación de la ruta de la quinasa PI-3 en una diversidad de cánceres. Un número significativo de cánceres poseen mutaciones en genes que dan como resultado una elevación de los niveles de PIP3. Los niveles aumentados de PIP3 conducen a la activación de las quinasas AKT y p70S6K, que promueven la proliferación y la supervivencia aumentada de estas células tumorales. Por ejemplo, se han observado alteraciones genéticas del gen de PI3K que incluyen amplificaciones y mutaciones activantes en diversos cánceres (Hennessey et al., *Nature Rev. Cancer* 4, 988-1004 (2005)). Una de las mutaciones más comunes que da origen a niveles elevados de PIP3 está en gen de la PIP3 3-fosfatasa PTEN (Leslie y Downes, *Cell Signal.* 14: 285-295 (2002); Cantley, *Science* 296: 1655-1657 (2002)). Las mutaciones de PTEN en la línea germinal son responsables de síndromes de cánceres humanos tales como la enfermedad de Cowden (Liaw et al., *Nature Genetics* 16: 64-67 (1997)). PTEN está deletada en un gran porcentaje de tumores humanos y líneas celulares tumorales sin PTEN funcional muestran niveles elevados de AKT activada (Li et al. anteriormente, Guldberg et al., *Cancer Research* 57: 3660-3663 (1997), Risinger et al., *Cancer Research* 57: 4736-4738 (1997)).

40 La AKT/PKB (que consiste en 3 miembros de familia, AKT1, AKT2, AKT3) es un sustrato para PDK1 y es un mediador importante de los efectos fisiológicos de la insulina y varios factores de crecimiento incluyendo EGF, PDGF e IGF-1 (Manning y Cantley, *Cell* 129: 1261-1274 (2007)). La AKT se activa por acontecimientos de fosforilación que suceden en respuesta a la señalización de PI3K. La PI3K fosforila los fosfolípidos de inositol de membrana, generando los segundos mensajeros PIP3 y fosfatidilinositol 3,4-difosfato, que se ha demostrado que se unen al dominio PH de AKT. El modelo actual de activación de AKT propone el reclutamiento de la enzima hacia la membrana por PIP3 a través del dominio PH de PDK1. La colocalización de AKT y PDK1 en la membrana permite la modificación de AKT y la activación por PDK1 y posiblemente otras quinasas (Hemmings, *Science* 275: 628-630 (1997); Hemmings, *Science* 276: 534 (1997); Downward, *Science* 279: 673-674 (1998)). La fosforilación de AKT1 sucede en dos sitios reguladores, Thr308 por PDK1 en el bucle de activación del dominio catalítico y Ser473 (muy probablemente por el complejo TORC2 mTOR) cerca del extremo carboxi terminal (Alessi et al., *EMBO J.* 15: 6541-6551 (1996); Meier et al., *J. Biol. Chem.* 272: 30491-30497 (1997)). El análisis de los niveles de AKT en tumores humanos reveló que AKT se sobreexpresa en un número significativo de cánceres ováricos (Cheung et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 89: 9267-9271 (1992)) y pancreáticos (Cheung et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 93: 3636-3641 (1996)). También se descubrió que la AKT se sobreexpresaba en líneas celulares de cáncer de mama y próstata (Nakatani et al. *J. Biol. Chem.* 274: 21528-21532 (1999)). Más recientemente, se detectó una mutación transformante en el dominio PH de AKT1 en cánceres de mama, colorrectal y ovárico humanos (Carpten et al., *Nature* 448: 439-444 (2007)). Los inhibidores específicos de PI3K o mutantes de AKT negativos dominantes suprimen las actividades promotoras de la supervivencia de factores de crecimiento o citocinas. Se ha descrito anteriormente que los inhibidores de PI3K (LY294002 o wortmannina) bloqueaban la activación de AKT. Además, la introducción de mutantes de PI3K o AKT constitutivamente activos promueve la supervivencia celular en condiciones en las que las células normalmente experimentan muerte celular apoptótica (Kulik et al., *Mol. Cell Biol.* 17 (3): 1595-

1606 (1997); Dudek et al, *Science* 275(5300): 661-665 (1997)).

Los moduladores de PDK1 afectan a la actividad de una diversidad de sustratos aparte de AKT. Estos sustratos carecen del dominio PH que se observa en AKT y, por lo tanto, no dependen de la colocalización con PDK1 en membranas celulares. Son sustratos de PDK1 independientes de dominio PH importantes PKC, RSK y p70 S6K. Las RSK se han implicado recientemente en promover la transformación hematopoyética mediada por FGFR3 (Kang et al., *Cancer Cell* 12: 201-214 (2007)). La PDK1 activa la RSK por fosforilación de su dominio quinasa amino terminal de una forma dependiente de ERK (Cohen et al., *Nature Chem. Biol.* 3 (3): 156-160 (2007)). Además, estudios recientes pusieron de manifiesto papeles adicionales de la PDK1 que podían ser importantes durante la oncogénesis y la metástasis, tales como motilidad y migración celular (Primo et al., *J. Cell Biol.* 176 (7): 1035-1047 (2007); Pinner y Sahai, *Nature Cell Biol.* 10 (2): 127-137 (2008)).

En su conjunto, estas observaciones sugieren un papel beneficioso para un inhibidor de PDK1 en el tratamiento de células cancerosas. De acuerdo con esto, una mutación hipomórfica de PDK1 suprime la oncogénesis en ratones PTEN+/- (Bayascas et al., *Curr. Biol.* 15, 1839-1846 (2005)). Además, la reducción basada en moléculas antisentido de los niveles de PDK1 en células tumorales conduce a una proliferación de células tumorales disminuida y a una apoptosis aumentada (Flynn et al. *Curr. Biol.* 10: 1439-1442 (2000)) y los inhibidores de quinasa de molécula pequeña de PDK1 inhiben el crecimiento de células tumorales *in vitro* e *in vivo* (Feldman et al., *J. Biol. Chem.* 280: 19867-19874 (2005); Gopalsamy et al. (*J. Med. Chem.* 50, 5547-5549 (2007); Tamguney et al. *Exp. Cell Res.* 314: 2299-2312 (2008)). Por último, puesto que se demostró que el *knockdown* de PDK1 por ARNsi sensibiliza células cancerosas de mama a tamoxifeno (Irons et al., *Biochem. J.* 417: 361-370 (2009)), la inhibición de PDK1 puede tener un beneficio terapéutico en combinación con otros tratamientos anticáncer.

Se describe que la PDK1 es un mediador de la activación de células T a través de la activación de NF-κB (Lee et al. *Science* 308: 114-118 (2005)) y también un regulador del desarrollo de células T (Hinton et al. *Nat. Immunol.* 5 (5), 539-545 (2004)). Los datos de bibliografía también sugieren que un inhibidor de PDK1 puede ser útil para el tratamiento de enfermedades autoinmunes y rechazo de trasplantes (por ejemplo, Park et al. *Nat. Immunol.* 10 (2), 158-666 (2009)).

Dada la estrecha asociación de PDK1 con las rutas de AKT y PI3K, un inhibidor de PDK1 puede tener un uso beneficioso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el metabolismo y el envejecimiento, por ejemplo, a través de la inhibición aguas abajo de la señalización de S6K1 (Selman et al. *Science* 326: 140-144 (2009)).

WO 2005/123688 A2 describe 3-aminoindazoles como inhibidores de SGK y su uso para el tratamiento de enfermedades relacionadas con SGK y enfermedades como la diabetes, la obesidad, el síndrome metabólico (dislipidemia), hipertensión sistémica y pulmonar, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, y en general cualquier tipo de fibrosis y procesos inflamatorios.

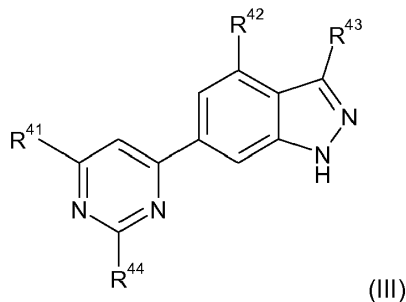
Un objeto de la presente invención es proporcionar nuevos compuestos que sean inhibidores de PDK1.

También es un objeto de la presente invención proporcionar composiciones farmacéuticas que comprendan dichos compuestos y un vehículo farmacéutico.

También es un objeto de la presente invención proporcionar tales inhibidores de actividad de PDK1 para uso en el tratamiento de cáncer, enfermedades inmunes y metabólicas.

Sumario de la invención

La invención se refiere a derivados de 6-(4-pirimidinil)-1H-indazol. En concreto, la invención se refiere a compuestos de acuerdo con la Fórmula I:



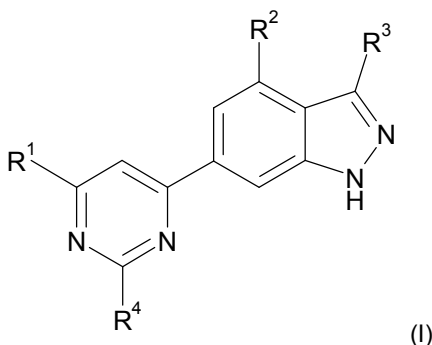
donde R⁴¹-R⁴⁴ se definen a continuación.

Los compuestos de la invención son inhibidores de PDK1 y pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos caracterizados por quinasas ACG constitutivamente activadas tales como enfermedades metabólicas, inmunes y cáncer y, convenientemente, cánceres de mama, colon y pulmón. Por consiguiente, la invención se refiere además a

composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención. La invención se refiere además a métodos de inhibición de la actividad de PDK1 y a un compuesto de la invención o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención para uso en el tratamiento de trastornos asociados con la misma. También se describen nuevos procesos y nuevos intermedios útiles en la preparación de los compuestos inhibidores de Akt/PKB de la presente invención. La invención se refiere además a una combinación de los compuestos inhibidores de PDK1 de la presente invención con ingredientes activos adicionales.

Descripción detallada de la invención

Se describen aquí compuestos novedosos de Fórmula (I):



10 en la que:

R^1 se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno a tres R^8 , alcoxi C_1-C_6 , mercapto C_1-C_6 , $-N(R^5)(R^6)$, arilo, arilo sustituido con uno a tres R^8 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^8 , heterocicloalquilo y heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R^8 ,

donde,

15 R^5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

R^6 se selecciona entre: hidrógeno, arilo, arilo sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno a tres R^9 , alquilo C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 sustituido con un R^9 ,

donde,

20 R^9 se selecciona entre: fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R^7 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno a tres R^8 ;

R^2 se selecciona entre: hidrógeno, halo, $-N(R^{10})(CH_2)_nR^{11}$, $-O-(CH_2)_nR^{11}$, $-S-(CH_2)_nR^{11}$; arilo, arilo sustituido con uno a tres R^7 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno a tres R^7 , heterocicloalquilo, y heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R^7 ,

donde,

25 R^{10} es hidrógeno o alquilo C_1-C_3 ,

R^{11} se selecciona entre: hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , alquilo C_1-C_3 sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo C_3-C_7 , cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno a tres R^7 , arilo, arilo sustituido con uno a tres R^7 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , $-O$ -cicloalquilo C_3-C_7 , $-O$ -cicloalquilo C_3-C_7 sustituido con uno a tres R^7 , $-O$ -arilo, $-O$ -arilo sustituido con uno a tres R^7 , $-O$ -heteroarilo y $-O$ -heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , y

30 n es 0, 1, 2 ó 3

con la condición de que cuando R^{11} es $-O$ -cicloalquilo C_3-C_7 , $-O$ -arilo o $-O$ -heteroarilo,

n no sea 0;

R^3 se selecciona entre: hidrógeno, $-NH_2$, alquilo C_1-C_3 , y cicloalquilo C_3-C_7 ; y

R^4 se selecciona entre: hidrógeno, NH_2 y NH -alquilo C_1-C_3 ;

35 donde,

cada R^8 se selecciona independientemente entre: hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , alquilo C_1-C_6 sustituido con uno a tres R^7 , $-C(O)$ alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , alcoxi C_1-C_6 , amino, alquilamino C_1-C_4 , dialquilamino C_1-C_4 , $-alquil$ C_1-C_4 -

5 $\text{NR}^{200}\text{R}^{201}$, arilo, arilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con uno a tres R^7 , fenilheteroarilo, fenilheteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R^7 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , nitro, ciano, oxo, halo, $-\text{CO}_2\text{R}^{120}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{200}\text{R}^{201}$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-OC}(\text{O})\text{NR}^{200}\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{200}\text{R}^{201}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{200}$, $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{301}$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{301}$, $-\text{NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{R}^{302}$, $-\text{NR}^{200}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{302}$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-NR}^{200}\text{C}(\text{O})\text{R}^{302}$ y -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-NR}^{200}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{302}$,

donde,

R^{120} se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ y cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$,

R^{200} es hidrógeno o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$,

10 R^{201} se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido con uno a tres R^7 , -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_7$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido con uno a tres R^7 , arilo, arilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con uno a tres R^7 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquilheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con uno a tres R^7 , heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$ sustituido con uno a tres R^7 ,

15 R^{301} se selecciona entre: alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido con uno a tres R^7 , -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con uno a tres R^7 , -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_7$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido con uno a tres R^7 , y

20 R^{302} se selecciona entre: hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido con uno a tres R^7 , cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$, cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido con uno a tres R^7 , -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_7$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-cicloalquilo}$ $\text{C}_3\text{-C}_7$ sustituido con uno a tres R^7 , arilo, arilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con uno a tres R^7 , heteroarilo, heteroarilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquilheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$, -alquilheteroarilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ sustituido con uno a tres R^7 , heterocicloalquilo, heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R^7 , -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$, -alquil $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-heterocicloalquilo}$ sustituido con uno a tres R^7 ; y

25 cada R^7 se selecciona independientemente entre: halo, ciano, hidroxilo, amino, alquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, dialquilamino $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$ y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_3$;

o una sal de los mismos.

Adecuadamente, R^1 es alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$. Adecuadamente, R^1 es metilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo o sec-butilo.

Adecuadamente, R^1 es cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_7$. Adecuadamente, R^1 es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Adecuadamente, R^1 es alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$. Adecuadamente, R^1 es metoxi, etoxi e isopropoxi.

30 Adecuadamente, R^1 es mercapto $\text{C}_1\text{-C}_6$. Adecuadamente, R^1 es tiometilo.

Adecuadamente, R^1 es $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$ donde R^5 es H y R^6 es como se ha definido en la Fórmula (I) anterior. Adecuadamente, R^6 es fenilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ opcionalmente sustituido con fenilo o ciclohexilo.

Adecuadamente, R^1 es NH_2 .

35 Adecuadamente, R^1 es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 . Adecuadamente, R^1 es fenilo sin sustituir.

Adecuadamente, R^1 es heteroarilo. Adecuadamente, R^1 es tiazolilo, tienilo, furanilo y piridilo.

Adecuadamente, R^1 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^8 . Adecuadamente, R^1 es azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piranilo o hexahidro-1*H*-azepina, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R^8 .

40 Adecuadamente, R^2 es H, $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$ R^{11} o $-\text{O}(\text{CH}_2)_n-$ R^{11} ;

donde:

R^{11} es H, CF_3 , fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 , fenoxi opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 , o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 ; y

n es 1, 2 ó 3.

45 Adecuadamente, R^2 es $-\text{NH}(\text{CH}_2)_n-$ R^{11} donde: R^{11} es H, CF_3 , fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 , fenoxi sin sustituir o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 ; y n es 1, 2 ó 3. Adecuadamente, R^{11} es fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 , fenoxi sin sustituir, pirazolilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 o piridinilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 ; y n es 1, 2 ó 3.

Adecuadamente, R^2 es $-O-(CH_2)_n-$ R^{11} donde R^{11} es H, CF_3 , fenilo opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 o fenoxi opcionalmente sustituido con uno a tres R^7 ; y n es 1, 2 ó 3.

Adecuadamente, R^2 es metoxi, etoxi, metilamino o etilamino.

Adecuadamente, R^2 es heteroarilo. Adecuadamente, R^2 es furanilo.

5 Adecuadamente, R^8 es hidroxilo, ciano, oxo, flúor o trifluorometilo.

Adecuadamente, R^8 es trifluorometilo.

Adecuadamente, R^8 es alquilo C_1-C_4 . Adecuadamente, R^8 es metilo, etilo o isopropilo.

Adecuadamente, R^8 es cicloalquilo C_3-C_8 . Adecuadamente, R^8 es ciclopropilo.

10 Adecuadamente, R^8 es heteroarilo. Adecuadamente, R^8 es pirazolilo, imidazolilo, azabenzimidazolilo y benzimidazolilo opcionalmente sustituido hasta con tres grupos R^7 como se ha definido en la Fórmula (I) anterior.
 Adecuadamente, R^8 es 1*H*-benzimidazol-2-ilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 5-cloro-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 5-metil-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 5-metoxi-1*H*-benzimidazol-2-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilo, 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilo, 4-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-fenil-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-ilo, 4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-ilo.

Adecuadamente, R^8 es hidroxialquilo C_1-C_4 . Adecuadamente, R^8 es hidroximetilo o hidroxietilo.

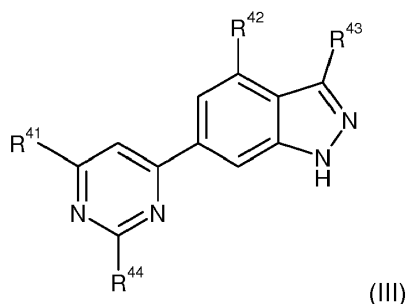
Adecuadamente, R^8 es $-C(O)NR^{200}R^{201}$. Adecuadamente, R^8 es $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$ o $-C(O)N(CH_3)_2$.

20 Adecuadamente, R^8 es $-C(O)NR^{200}R^{201}$ donde R^{200} es hidrógeno, y R^{201} es como se ha definido en la Fórmula (I) anterior. Adecuadamente, R^{201} es metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, (1*R*)-1-ciclohexiletilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piranilo, feniletilo, bencilo, (1*S*)-1-feniletilo, (1*R*)-1-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 4-piridinimetilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo, 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-ilo.

25 Adecuadamente, R^8 es $-OC(O)NHR^{200}$ donde R^{200} es como se ha definido en la Fórmula (I) anterior. Adecuadamente, R^{200} es como se ha definido en la Fórmula (I) anterior. Adecuadamente, R^{200} es isopropilo, ciclobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y bencilo.

Adecuadamente, R^8 es $-NHC(O)OR^{301}$ donde R^{301} es como se ha definido en la Fórmula (I) anterior. Adecuadamente, R^{301} es isopropilo, ciclobutilo, terc-butilo, ciclopentilo o ciclohexil bencilo.

30 Esta invención se refiere a compuestos de Fórmula (III):



en la que:

R^{41} se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidrógeno,

35 metilo,

trifluorometilo,

etilo,

propilo,

- isopropilo,
 terc-butilo,
 sec-butilo,
 ciclopropilo,
 5 ciclobutilo,
 ciclopentilo,
 ciclohexilo,
 metoxi,
 etoxi,
 10 isopropoxi,
 tiometilo,
 tioetilo,
 -N(R⁵⁵)(R⁵⁶), donde R⁵⁵ es H y R⁵⁶ se selecciona entre: fenilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁-C₆ y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo o ciclohexilo,
 15 amino,
 fenilo,
 fenilo sustituido con uno a tres R⁴⁷,
 tiazolilo,
 tienilo,
 20 furanilo,
 piridilo,
 azetidino,
 pirrolidino,
 piperidino,
 25 morfolino,
 tiomorfolino,
 piranilo,
 hexahidro-1*H*-azepina,
 30 heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R⁴⁸, donde el heterocicloalquilo se selecciona entre: azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, piranilo y hexahidro-1*H*-azepina;
 R⁴² se selecciona entre el grupo que consiste en:
 hidrógeno,
 halo,
 furanilo,
 35 -NH-(CH₂)_n-R⁶¹, donde R⁶¹ se selecciona entre: hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, fenoxi, fenoxi sustituido con uno a tres R⁴⁷, heteroarilo y heteroarilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, y n es 1, 2 ó 3,
 -O-(CH₂)_n-R⁶¹, donde R⁶¹ se selecciona entre: hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, fenoxi, fenoxi sustituido con uno a tres R⁴⁷, heteroarilo y heteroarilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, y n es 1, 2 ó 3.

R⁴³ se selecciona entre: hidrógeno, -NH₂ y alquilo C₁-C₃; y

R⁴⁴ se selecciona entre: hidrógeno, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₃;

donde,

5 cada R⁴⁸ se selecciona independientemente entre:

hidroxi,

ciano,

oxo,

flúor,

10 cloro,

trifluorometilo,

alquilo C₁-C₄,

cicloalquilo C₃-C₇

pirazolilo,

15 imidazolilo,

azabenzimidazolilo,

benzimidazolilo,

benzimidazolilo sustituido con uno a tres R⁴⁷,

1*H*-benzimidazol-2-ilo,

20 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzimidazol-2-ilo,

5-cloro-1*H*-benzimidazol-2-ilo,

5-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-ilo,

5-metil-1*H*-benzimidazol-2-ilo,

5-metoxi-1*H*-benzimidazol-2-ilo,

25 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilo,

1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilo,

4-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-2-ilo,

4-fenil-1*H*-imidazol-2-ilo,

4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-ilo,

30 4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,

4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,

4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,

4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,

4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,

35 hidroxialquilo C₁-C₄,

-C(O)NH₂,

-C(O)NHCH₃,

-C(O)N(CH₃)₂.

5 -C(O)NR⁸⁰⁰R⁸⁰¹, donde R⁸⁰⁰ es hidrógeno y R⁸⁰¹ se selecciona entre: etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, (1*R*)-1-ciclohexiletilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piranilo, feniletilo, bencilo, (1*S*)-1-feniletilo, (1*R*)-1-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 4-piridinilmetilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo y 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-ilo,

10 -OC(O)NHR⁸¹⁰, donde R⁸¹⁰ se selecciona entre: metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y bencilo, y

-NHC(O)OR⁹⁰¹, donde R⁹⁰¹ se selecciona entre: metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo; y

cada R⁴⁷ se selecciona independientemente entre:

halo,

15 ciano,

hidroxi,

amino,

alquilamino C₁-C₄,

dialquilamino C₁-C₄,

20 alquilo C₁-C₃ y

alcoxi C₁-C₃;

o una sal de los mismos.

Esta invención también se refiere a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula (III).

25 Adecuadamente, el compuesto de Fórmula (III) no es (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida.

Adecuadamente, el compuesto de Fórmula (III) no es (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida.

Son compuestos incluidos en la presente invención:

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-fenil-2,4-pirimidinadiamina;

30 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(fenilmetil)-2,4-pirimidinadiamina;

6-[2-Amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

6-[2-Amino-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;

6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

35 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-etil-2,4-pirimidinadiamina;

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(1-metiletil)-2,4-pirimidinadiamina;

6-[2-Amino-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-ciclopentil-2,4-pirimidinadiamina;

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-ciclohexil-2,4-pirimidinadiamina;

40 6-[2-Amino-6-(1-azetidil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

6-[2-(Metilamino)-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

- 6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-6-fenil-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 5 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[2-(feniloxi)etil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 2-(3-[[3-Amino-6-(2-amino-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-4-il]amino]propil)fenol;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(2-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(4-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 10 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(4-piridinil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(feniloxi)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(3-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 15 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[(3-fenilpropil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[[3-(feniloxi)propil]oxi]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 20 6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(dimetilamino)-4-pirimidinil]-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-*N*⁴-etil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 25 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(ciclohexilmetil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-[2-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-[2-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-[2-(1-metiletil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(2-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 30 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2-feniletil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(metiloxi)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(2-ciclopropil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 35 Cis-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 Cis-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[(2-clorofenil)metil]-2,4-pirimidinadiamina;

- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-ciclopropil-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-[2-(metiloxi)fenil]etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 5 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-clorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-(2-feniletil)-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-fluorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(2-clorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(2-metilfenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 10 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-metilfenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[1-(fenilmetil)ciclopropil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(1,1-dimetil-2-feniletil)-2,4-pirimidinadiamina;
- 1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-pirrolidinacarboxamida;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]-2,4-pirimidinadiamina;
- 15 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2,4-pirimidinadiamina;
- 4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]benzamida;
- (2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
- {1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
- N*-{1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida;
- 20 6-{2-Amino-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(1,1-dimetiletil)-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2-metilpropil)-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-propil-2,4-pirimidinadiamina;
- 25 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-*N*-Ciclohexil-1-[6-(1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- 30 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-1-[6-(1*H*-Indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-6-Metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-*N*-Ciclohexil-6-metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-6-Metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- 35 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-

- piperidinacarboxamida;
- cis-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida;
- 4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-morfolinacarboxamida;
- N*-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}benzamida;
- 5 *N*-{[(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}bencenosulfonamida;
- N*-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}-2,2-dimetilpropanamida;
- {[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}carbamato de metilo;
- N*-{[(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}metanosulfonamida;
- N*-{[(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}ciclohexanosulfonamida;
- 10 6-(2-Amino-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-{2-Amino-6-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-{2-Amino-6-[2-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-(2-Amino-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-[2-Amino-6-(2-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
- 15 (3*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida;
- 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidinadiamina;
- 6-{2-Amino-6-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-[2-Amino-6-(2-[4-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
- 20 6-(2-Amino-6-{2-[5-(metiloxi)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
- Fenilcarbamato de {[(2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metilo};
- 6-{2-Amino-6-[2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-{2-Amino-6-[2-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-{2-Amino-6-[2-(5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 25 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
- {[1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-1,1-dimiletilo};
- {(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo;
- N*-{[(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}benzamida;
- N*-{[(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}-2-fenilacetamida;
- 30 cis-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
- Cis-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida;
- (3*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
- 35 (3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
- {1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-ciclopentilo;
- (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;

- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida;
- 5 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(2-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(2-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida;
- 10 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-piridinilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
- 15 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- 20 (3S,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-{[4-(metiloxi)fenil]metil}-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- 25 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(4-metilfenil)metil]-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(3-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
- (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-feniletil)-3-piperidinacarboxamida;
- 30 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
- 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
- 4-(Etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
- {(3*R*,6*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
- 35 {(3*R*,6*S*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
- 6-{2-Amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 6-[2-Amino-6-((2*R*,5*R*)-5-metil-2-[(fenilmetil)amino]metil]-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;

- {(2S,5R)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metanol;
 (2S,5R)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 (2S,5R)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-metil-2-morfolinacarboxamida;
 (2S,5R)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida;
- 5 6-[6-{{(2*R*,5*R*)-2-[(Dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil}-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 4-Fluoro-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
- 10 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
*N*⁴-Metil-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 4-(2-Furanil)-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-[(1-metiletil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina;
- 15 (2S,5R)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 (2S,5R)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida;
 (2S,5R)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 (2S,5R)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida;
 (2S,5R)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida;
- 20 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-fluoro-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
*N*⁴-Ciclopentil-6-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
- 25 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*⁴-metil-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-(Metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
- 30 4-(Etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
- 35 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[[2-fluorofenil]metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida;

- (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-3-piperidinacarboxamida;
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-etilciclohexil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
6-[6-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
- 5 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletíl)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletíl)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletíl)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
- 10 {(3*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
{(3*R*)-1-[6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
6-{2-(Metilamino)-6-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
6-{2-(Metilamino)-6-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
- 15 *N*-{(3*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida;
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de fenilmetílto;
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclopentílto;
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclobutílto;
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclohexílto;
- 20 3-[(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
{(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
3-[(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
((3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
- 25 {(3*R*,5*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
{(3*R*,5*R*)-1-[6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletílto;
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1-metiletílto;
- 30 6-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
6-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiltío)-1*H*-indazol-3-amina;
4-(Etiloxi)-6-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
{(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletílto;
y
- 35 1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*L*-prolinamida;
o una sal de los mismos, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
Entre los compuestos de la presente invención están incluidos:
6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
6-{2-Amino-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;

o una sal de los mismos, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Entre los compuestos de la presente invención están incluidos:

- (2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 5 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3*S*,6*R*)-*N*-Ciclohexil-6-metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxamida;
 10 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 {(1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-1,1-dimetiletilo;
 {1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-ciclopentilo;
 (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-feniletil)-3-piperidinacarboxamida;
 15 {(3*R*,6*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 (2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida;
 (2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 N^4 -Ciclopentil-6-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 20 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 {(3*R*)-1-[6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 25 {(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclobutilo;
 3-[(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
 {(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 ((3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 30 {(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1-metiletilo; y
 {(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo;

o una sal de los mismos, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- El experto en la técnica apreciará que pueden prepararse sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III). De hecho, en ciertas realizaciones de la invención, pueden preferirse sales que incluyen las que son farmacéuticamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) sobre la base libre respectiva. Por consiguiente, la invención se refiere además a sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III).

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.

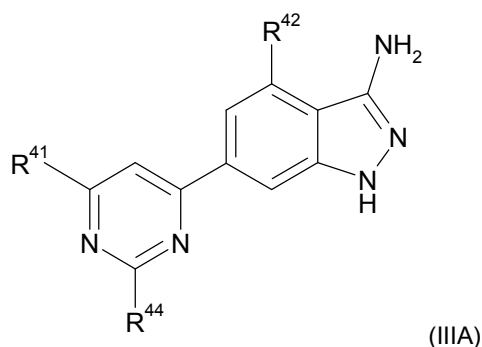
Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) pueden contener uno o más centros asimétricos (también denominados como un centro quiral) y, por lo tanto, pueden existir como enantiómeros o diastereómeros individuales, u otras formas estereoisoméricas, o como mezclas de los mismos. Algunos centros, tales como átomos de carbono quirales, también pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro quiral presente en la Fórmula (III), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, la estructura pretende incluir todos los estereoisómeros individuales y todas las mezclas de los mismos. Por lo tanto, los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) que contienen uno o más centros quirales pueden usarse como mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas o como estereoisómeros individuales enantioméricamente puros.

Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) también pueden contener dobles enlaces u otros centros de asimetría geométrica. Cuando no se especifica la estereoquímica de un centro de asimetría geométrica presente en la Fórmula (III), o en cualquier estructura química ilustrada en la presente memoria, la estructura pretende incluir el isómero geométrico trans (E), el isómero geométrico cis (Z) y todas las mezclas de los mismos. De forma análoga, todas las formas tautoméricas también se incluyen en la Fórmula (III) si dichos tautómeros existen en equilibrio o principalmente en una forma.

Los compuestos de Fórmula (III) o sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, pueden existir en forma sólida o líquida. En el estado sólido, los compuestos de la invención pueden existir en forma cristalina o no cristalina, o en forma de una mezcla de las mismas. Para los compuestos de la invención que están en forma cristalina, el especialista en la técnica apreciará que pueden formarse solvatos farmacéuticamente aceptables en los que las moléculas de disolvente se incorporan en la estructura cristalina durante la cristalización. Los solvatos pueden implicar disolventes no acuosos tales como etanol, isopropanol, DMSO, ácido acético, etanolamina y acetato de etilo, o pueden implicar agua como disolvente que se incorpora en la estructura cristalina. Los solvatos en los que el agua es el disolvente que se incorpora en la estructura cristalina se denominan típicamente "hidratos". Los hidratos incluyen hidratos estequiométricos así como composiciones que contienen cantidades variables de agua. La invención incluye todos estos solvatos.

El especialista en la técnica apreciará además que ciertos compuestos de Fórmula (III) o sales, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, de los mismos, que existen en forma cristalina, incluyendo los diversos solvatos de los mismos, pueden mostrar polimorfismo (es decir, la capacidad de aparecer en diferentes estructuras cristalinas). Estas diferentes formas cristalinas se conocen típicamente como "polimorfos". La invención incluye todos estos polimorfos. Los polimorfos tienen la misma composición química pero se diferencian en el empaquetamiento, disposición geométrica y otras propiedades descriptivas del estado sólido cristalino. Los polimorfos, por lo tanto, pueden tener diferentes propiedades físicas tales como forma, densidad, dureza, deformabilidad, estabilidad y propiedades de disolución. Típicamente, los polimorfos muestran diferentes puntos de fusión, espectros de IR y patrones de difracción de polvo de rayos X, que pueden usarse para su identificación. El especialista apreciará que pueden producirse diferentes polimorfos, por ejemplo, cambiando o ajustando las condiciones de reacción o reactivos, usados para preparar el compuesto. Por ejemplo, los cambios en la temperatura, presión o disolvente pueden dar como resultado polimorfos. Además, un polimorfo puede convertirse espontáneamente en otro polimorfo en ciertas condiciones.

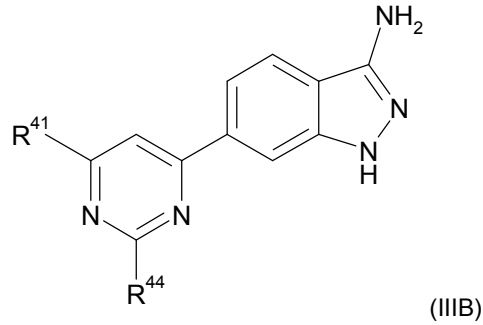
Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIA)



40

en la que R⁴¹, R⁴², y R⁴⁴ son como se han definido en la Fórmula (III) anterior.

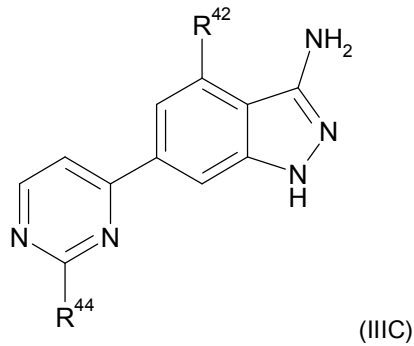
Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIB)



en la que R^{41} y R^{44} son como se han definido en la Fórmula (III) anterior.

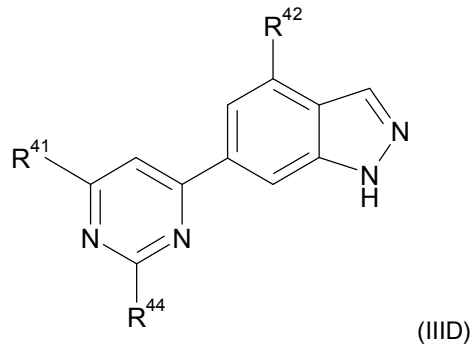
Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIC)

5



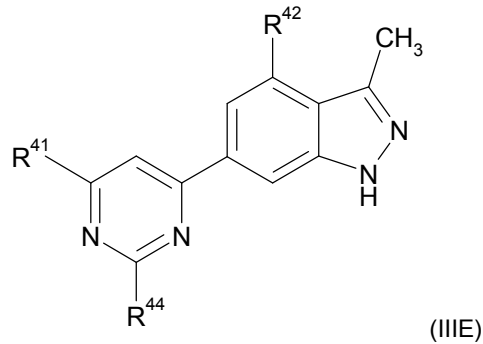
en la que R^{42} y R^{44} son como se han definido en la Fórmula (III) anterior.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIID)



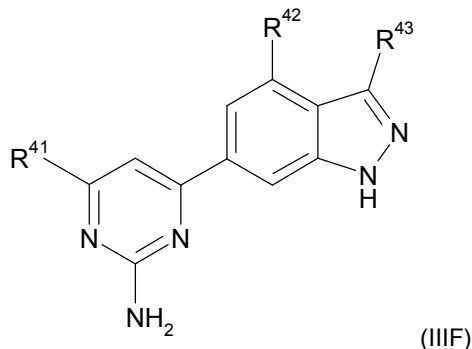
en la que R^{41} , R^{42} y R^{44} son como se han definido en la Fórmula (III) anterior.

10 Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIE)



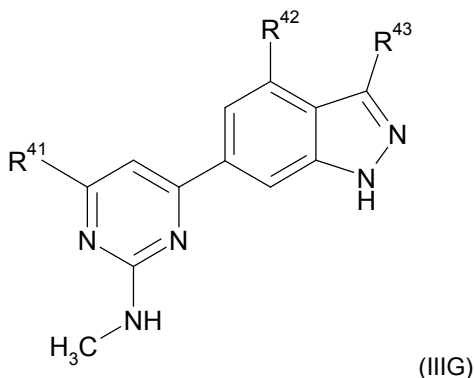
en la que R^{41} , R^{42} y R^{44} son como se han definido en la Fórmula (III) anterior.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIF)



en la que R^{41} , R^{42} , y R^{43} son como se han definido en la Fórmula III anterior.

Otra realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la Fórmula (IIIG)



5

en la que R^{41} , R^{42} , y R^{43} son como se han definido en la Fórmula III anterior.

Definiciones

10 **“Alquilo”** se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene el número especificado de átomos miembro. Por ejemplo, alquilo C_1-C_6 se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos miembro. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en esta memoria. 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, butilo (n-butilo, isobutilo, y t-butilo), pentilo (n-pentilo, isopentilo, y neopentilo), y hexilo.

15 **“Alcoxi”** se refiere a un grupo -O-alquilo en el que alquilo es una cadena de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembro. Por ejemplo, alcoxi C_1-C_6 se refiere a un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos miembro. Los grupos alcoxi pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alcoxi ramificados representativos tienen una, dos, o tres ramificaciones. Los ejemplos de tales grupos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

20 **“Ariilo y Ar”** se refiere a un anillo de hidrocarburo aromático. Los grupos ariilo son sistemas de anillo monocíclico o sistemas de anillo bicíclico. Anillo de ariilo monocíclico se refiere a fenilo. Los anillos de ariilo bicíclicos se refieren a naftilo y anillos en los que el fenilo está condensado a un anillo de cicloalquilo o cicloalqueno que tiene 5, 6, ó 7 átomos miembro. Los grupos ariilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en esta memoria.

25 **“Cicloalquilo”** se refiere a un anillo de hidrocarburo no aromático saturado o insaturado que tiene el número especificado de átomos miembro. Los grupos cicloalquilo son sistemas de anillo monocíclico o un anillo monocíclico condensado con un anillo de ariilo. Por ejemplo, cicloalquilo C_3-C_7 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 7 átomos miembro. Por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno sería un anillo de cicloalquilo C_5 condensado con un anillo de ariilo. Los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en esta memoria. Los ejemplos de cicloalquilo como se usa en esta memoria incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2,3-dihidro-1H-indeno, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

30

“Halo” se refiere a los radicales de halógeno flúor, cloro, bromo, y yodo.

“Heteroarilo” se refiere a un anillo aromático que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembro en el

anillo. Los grupos heteroarilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en esta memoria. Los grupos heteroarilo son sistemas de anillo monocíclico o son sistemas de anillo bicíclico condensado, espiro, o enlazado. Los anillos de heteroarilo monocíclico tienen 5 ó 6 átomos miembro. Los anillos de heteroarilo bicíclico tienen de 8 a 11 átomos miembro. Los anillos de heteroarilo bicíclico incluyen aquellos anillos en los que un anillo de heteroarilo monocíclico y un fenilo, o un cicloalquilo monocíclico, heterocicloalquilo, o anillo de heteroarilo están unidos formando un sistema de anillo bicíclico condensado, espiro, o enlazado. Heteroarilo incluye pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furanilo, furazanilo, tienilo, triazolilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pteridinilo, cinnolinilo, azabenzimidazolilo, tetrahydrobenzimidazolilo, benzimidazolilo, benopirano, benzoxazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotienilo, imidazo[4,5-c]piridina, imidazo[4,5-b]piridina, fupiridinilo y naftiridinilo.

“**Heteroátomo**” se refiere a un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno.

“**Heterocicloalquilo**” se refiere a un anillo saturado o insaturado que contiene de 1 a 4 heteroátomos como átomos miembro en el anillo. Sin embargo, los anillos de heterocicloalquilo no son aromáticos. Los grupos heterocicloalquilo que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se ha definido en esta memoria. Los grupos heterocicloalquilo son sistemas de anillo monocíclico o un anillo monocíclico condensado con un anillo arilo o heteroarilo que tiene de 4 a 11 átomos miembro. En ciertas realizaciones, el heterocicloalquilo está saturado. En otras realizaciones, el heterocicloalquilo está insaturado pero no es aromático. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranoilo, pirano, tetrahydropirano, dihydropirano, tetrahydrotienilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, homopiperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiamorfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-oxatolanilo, 1,3-oxatiano, 1,3-ditiano, 1,3-oxazolidin-2-ona, hexahidro-1H-azepin, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol y azetidino.

“**Mercapto**” se refiere al grupo -S-alquilo en el que el grupo S-alquilo es una cadena de hidrocarburo saturado que tiene el número especificado de átomos miembro. Por ejemplo, mercapto C₁-C₆ se refiere a un grupo mercapto que tiene de 1 a 6 átomos miembro. Los grupos mercapto pueden ser lineales o ramificados. Los grupos alcoxi ramificados representativos tienen una, dos, o tres ramificaciones. Los ejemplos de grupos mercapto incluyen tiometilo, tioetilo, metiltio y etiltio.

“**Farmacéuticamente aceptable**” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y formas de dosificación que son, dentro del alcance del juicio médico razonable, adecuados para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, u otro problema o complicación, que corresponde a una proporción beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente memoria los símbolos y convenciones usados en estos procesos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Generalmente se usan abreviaturas convencionales de una sola letra o de tres letras para designar restos aminoácidos, que se supone que están en la configuración L a menos que se indique otra cosa. A menos que se indique otra cosa, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, pueden usarse las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la memoria descriptiva:

Ac (acetilo);

Ac₂O (anhídrido acético);

ACN (acetronitrilo);

AIBN (azobis(isobutironitrilo));

45 BINAP (2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo);

BMS (complejo de borano - dimetil sulfuro);

Bn (bencilo);

Boc (terc-butoxicarbonilo);

Boc₂O (dicarbonato de di-terc-butilo);

50 BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio);

CAN (nitrato amónico cérico);

Cbz (benciloxicarbonilo);

- CSI (isocianato de clorosulfonilo);
 DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano);
 DAST (Trifluoruro de (dietilamino)azufre);
 DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno);
- 5 DCC (Diciclohexil Carbodiimida);
 DDQ (2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona);
 ATP (adenosina trifosfato);
 Bis-pinacolatodiboro (4,4,4',4',5,5,5',5'-Octametil-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolano);
 BSA (albúmina de suero bovino);
- 10 C18 (se refiere a grupos alquilo de 18 carbonos sobre silicio en HPLC en fase estacionaria)
 CH₃CN (acetonitrilo);
 Ci (ciclohexilo);
 DCM (diclorometano);
 DIPEA (base de Hünig, N-etil-N-(1-metiletil)-2-propanamina);
- 15 DMAP (4-dimetilaminopiridina);
 DME (1,2-dimetoxietano);
 DMF (N,N-dimetilformamida);
 DMSO (dimetilsulfóxido);
 DPPA (difetil fosforil azida);
- 20 EDC (N-(3-dimetilaminopropil)-N'etilcarbodiimida);
 EDTA (ácido etilendiaminatetraacético);
 EtOAc (acetato de etilo);
 EtOH (etanol);
 Et₂O (éter dietílico);
- 25 HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazina etano sulfónico);
 HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio);
 HOAt (1-hidroxi-7-azabenzotriazol);
 HOBt (1-hidroxibenzotriazol);
 HOAc (ácido acético);
- 30 HPLC (cromatografía líquida de alta presión);
 HMDS (hexametildisilazida);
 Base de Hunig (N,N-Diisopropiletilamina);
 IPA (alcohol isopropílico);
 KHMDS (hexametildisilazida potásica);
- 35 LAH (hidruro de litio y aluminio);
 LDA (diisopropilamiduro de litio);
 LHMDS (hexametildisilazida de litio)

MeOH (metanol);

MTBE (metil *terc*-butil éter);

mCPBA (ácido m-cloroperbezoico);

NaHMDS (hexametildisilazida sódica);

5 NBS (N-bromosuccinimida);

PE (éter de petróleo);

$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0));

$\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ ([1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II));

PyBOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio);

10 PyBrOP (hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio);

RPHPLC (cromatografía líquida de alta presión en fase inversa);

SFC (cromatografía con fluido supercrítico);

SGC (cromatografía sobre gel de sílice);

TEA (trietilamina);

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

TFA (ácido trifluoroacético); y

THF (tetrahidrofurano).

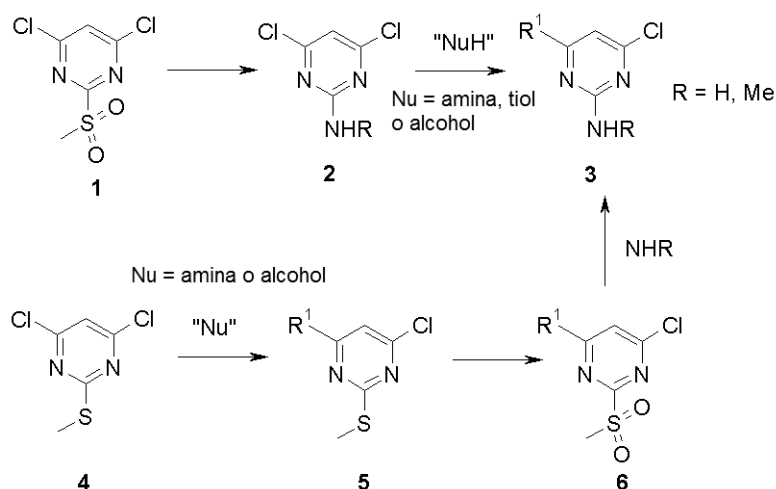
Todas las referencias a éter son a éter dietílico y salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl.

Preparación de Compuestos

20 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I se preparan usando síntesis orgánicas convencionales. Una ruta sintética adecuada se representa a continuación en los siguientes esquemas de reacción generales.

El especialista apreciará que si un sustituyente descrito en esta memoria no es compatible con los métodos sintéticos descritos en esta memoria, el sustituyente puede protegerse con un grupo protector adecuado que sea estable en las condiciones de reacción. El grupo protector puede retirarse en un punto adecuado en la secuencia de
 25 reacción para proporcionar un intermedio o compuesto diana deseados. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes usando dichos grupos protectores adecuado los conocen bien los especialistas en la técnica. En algunos casos, un sustituyente puede seleccionarse específicamente para que sea reactivo en las condiciones de reacción usadas. En estas circunstancias, las condiciones de reacción convierten el sustituyente seleccionado en otro sustituyente que también es útil como un
 30 compuesto intermedio o es un sustituyente deseado en un compuesto diana. Todos los materiales de partida están disponibles en el mercado o los especialistas en la técnica los preparan fácilmente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado a menos que se indique otra cosa en la sección experimental.

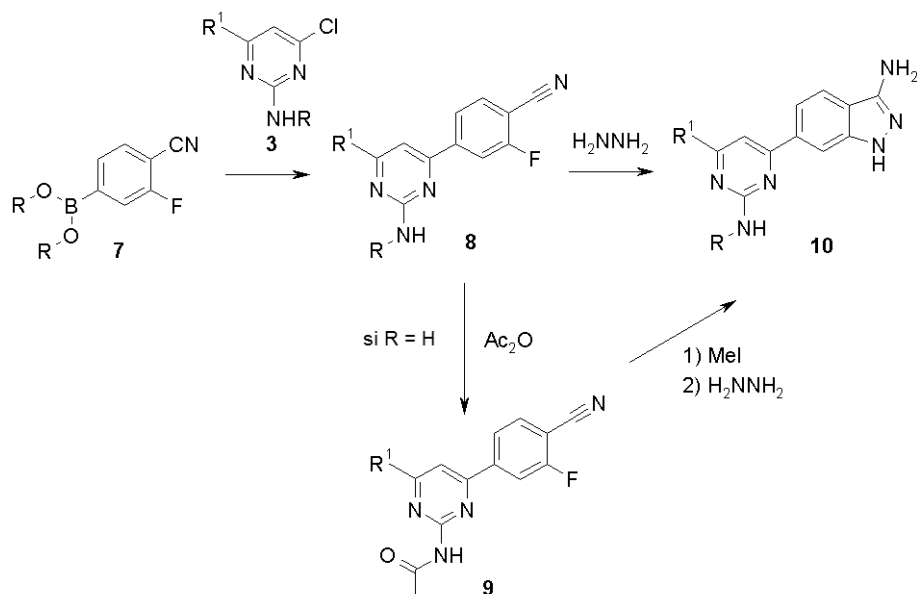
Esquema 1



5 Las dicloropirimidinas **2** están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, la reacción de la sulfona **1** disponible en el mercado con una amina adecuada tal como metilamina en un disolvente adecuado tal como EtOAc y THF de aproximadamente 0°C a la temperatura ambiente proporciona el intermedio **2**. Las cloropirimidinas **3** están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. La reacción de las dicloropirimidinas **2** con un nucleófilo adecuado tal como una amina primaria o secundaria en presencia de una base adecuada (tal como K₂CO₃ o DIPEA) a una temperatura adecuada (típicamente de aproximadamente la temperatura ambiente a aproximadamente 120°C) proporciona el intermedio **3**. Como alternativa, la reacción puede realizarse en condiciones de microondas a temperaturas tan altas como 200°C. Esta reacción puede realizarse en una gran diversidad de disolventes tales como DMF, THF, EtOH, CH₃OH, 1,4-dioxano, etc. En el caso de aminas poco nucleófilas tales como 2-trifluorometilaminas, su reactividad puede no ser suficiente para desplazar el grupo cloro sobre la dicloropirimidina **2** y podría ser necesario un procedimiento alternativo a la síntesis de cloropirimidinas **3**. Un procedimiento alternativo para la síntesis del intermedio **3** se ilustra también en el Esquema 1. La formación de un anión de amina mediante la reacción de la amina respectiva con una base fuerte tal como LiHMDS en un disolvente adecuado tal como THF seguido de la adición de 2-tiometil-4,6-dicloropirimidina **4** disponible en el mercado proporciona el intermedio **5**. La oxidación del grupo tiometilo con un agente de oxidación adecuado tal como mCPBA u oxona en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ o CH₃OH respectivamente proporciona el intermedio **6**. El desplazamiento selectivo de la funcionalidad sulfona con un nucleófilo adecuado tal como metilamina en presencia de una base adecuada tal como base de Hunig en un disolvente tal como THF puede proporcionar el intermedio cloropirimidina **3**.

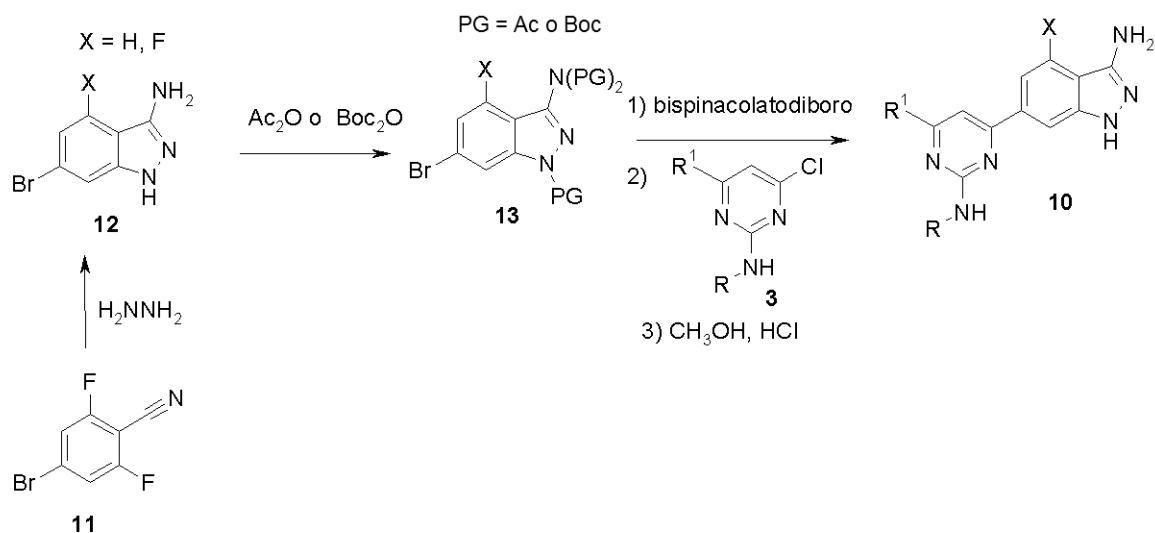
10
 15
 20

Esquema 2



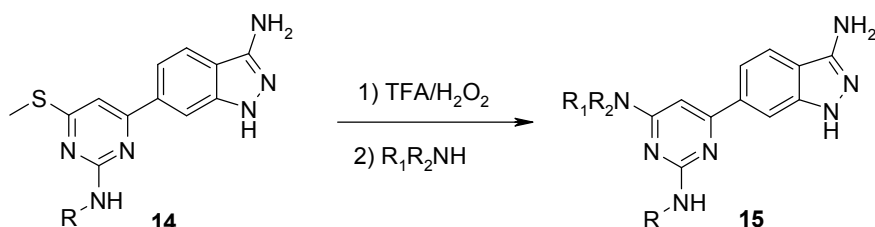
El reactivo de boro **7** que está disponible en el mercado o que puede sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica, puede hacerse reaccionar con el intermedio de cloropirimidina **3** en condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir el intermedio **8**, usando un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄, una base tal como NaHCO₃ acuoso saturado, y un disolvente adecuado tal como dioxano. Esta reacción de acoplamiento se realiza ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C, o en condiciones de microondas). La reacción del intermedio **8** con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dioxano o etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C) proporciona el producto final **10**. Como alternativa, las reacciones pueden realizarse en condiciones de microondas. Cuando R = H en el compuesto **8** y el producto final deseado **10** requiere R = Me, puede buscarse una ruta sintética alternativa a partir del intermedio **8**. La reacción del intermedio **8** con anhídrido acético como disolvente en condiciones de reflujo proporciona el intermedio **9**. Si se observan productos que contienen dos grupos acetilo sobre la amina, puede realizarse una retirada selectiva de uno de los grupos acetilo usando técnicas bien conocidas en la técnica. Como alternativa, una separación del intermedio deseado **9** de los subproductos puede conseguirse por métodos de purificación convencionales en la técnica. La metilación del intermedio **9** seguida de reacción con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dioxano o etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, o con calentamiento con microondas hasta 200°C) proporciona el producto final **10**.

Esquema 3



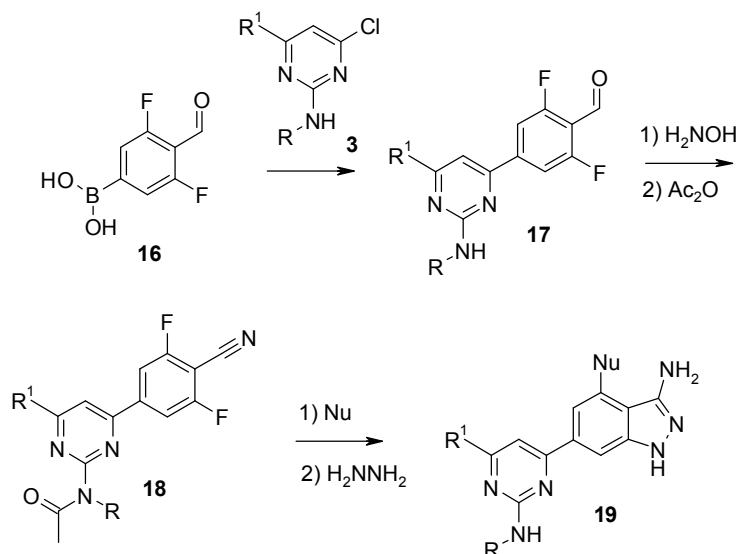
Un método alternativo para preparar el producto final **10** se ilustra en el Esquema 3. Los 6-bromoindazoles **12** están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el 4-fluoro-6-bromoindazol puede prepararse a partir de la reacción de difluoronitrilo **11** disponible en el mercado con hidrazina a altas temperaturas o en condiciones de microondas (aproximadamente 150°C) en un disolvente adecuado tal como etanol. El bromoindazol **12** puede acetilarse usando anhídrido acético como disolvente en condiciones de reflujo para proporcionar el intermedio **13**. Como alternativa, el bromoindazol **12** puede protegerse con el grupo Boc en lugar del grupo acetilo usando técnicas bien conocidas en la técnica tal como usando Boc₂O en un disolvente adecuado tal como CH₃CN y un catalizador adecuado tal como DMAP a una temperatura elevada (aproximadamente 80°C). El acoplamiento de bispinacolatodiboro para formar el intermedio boronato éster seguido de acoplamiento de Suzuki *in situ* con cloropirimidina **3** proporciona una versión acetilada o una versión Boc del producto final **10**. Un proceso final de desacetilación o desprotección con Boc usando técnicas bien conocidas en la técnica tales como calentar a reflujo el intermedio en HCl metanólico proporciona el producto final **10**. El acoplamiento con bispinacolatodiboro puede realizarse ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C, o en condiciones de microondas) en presencia de una base adecuada tal como acetato potásico usando un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ en un disolvente adecuado tal como dioxano. El intermedio boronato puede estar aislado o usarse directamente en el acoplamiento de Suzuki por adición posterior a la mezcla de reacción de la correspondiente cloropirimidina **3** y una base adecuada tal como NaHCO₃ acuoso saturado.

Esquema 4



Como alternativa, los productos finales de Fórmula **15** pueden prepararse a partir del intermedio **14**, un compuesto que puede prepararse de una forma similar por los métodos descritos en el Esquema 2. La reacción del intermedio **14** con peróxido de hidrógeno en TFA como disolvente proporciona los intermedios sulfóxido y/o sulfona respectivos. Los nucleófilos adecuados tales como aminas primarias y secundarias pueden hacerse reaccionar después con los intermedios sulfóxido y/o sulfona a temperaturas elevadas (~100°C o mayor) en un disolvente adecuado tal como dioxano para proporcionar el producto final **15**.

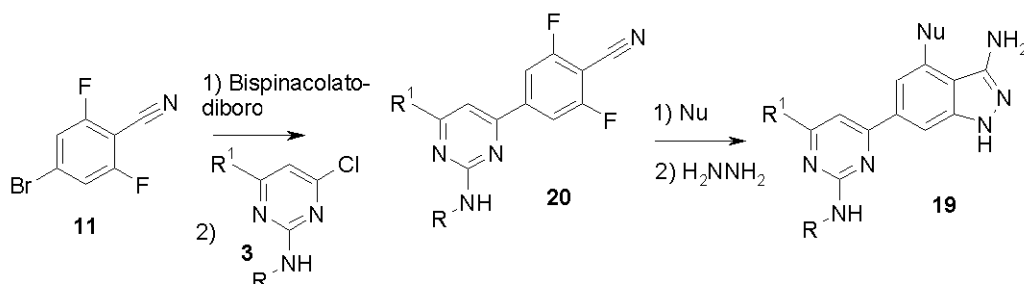
Esquema 5



El compuesto **16** disponible en el mercado y la cloropirimidina **3** puede hacerse reaccionar ventajosamente en condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir el intermedio **17**, usando un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄, una base tal como NaHCO₃ acuoso saturado, y un disolvente adecuado tal como dioxano. Esta reacción de acoplamiento se realiza ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C). La reacción del intermedio **17** con hidroxilamina genera la oxima respectiva que, tras exposición a anhídrido acético como disolvente en condiciones de reflujo, proporciona el intermedio de nitrilo **18**. El

desplazamiento de un fluoruro con un nucleófilo adecuado (Nu) seguido de reacción con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dioxano o etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, o en condiciones de microondas) proporciona el producto final **19**.

Esquema 6



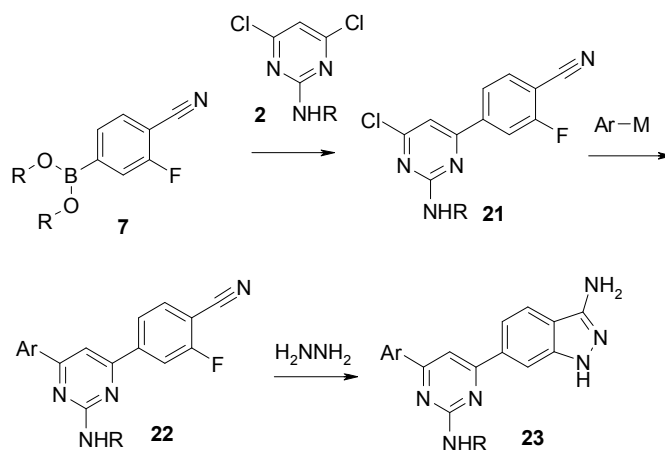
5

Como alternativa, como se muestra en el Esquema 6, el producto final **19** puede prepararse a partir del compuesto **11** que está disponible en el mercado o puede sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. El acoplamiento con bispinacolatodiboro para formar el intermedio boronato éster seguido de acoplamiento de Suzuki con la cloropirimidina **3** proporciona el intermedio **20**. El acoplamiento con bispinacolatodiboro puede realizarse ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C, o en condiciones de microondas) en presencia de una base adecuada tal como acetato potásico usando un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ en un disolvente adecuado tal como dioxano. El acoplamiento de Suzuki puede realizarse usando un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄, una base tal como NaHCO₃ acuoso saturado, y un disolvente adecuado tal como dioxano a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 130°C, o en condiciones de microondas). El desplazamiento de un fluoruro con un nucleófilo (Nu) adecuado seguido de reacción con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dioxano o etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C) proporciona el producto final **19**.

10

15

Esquema 7



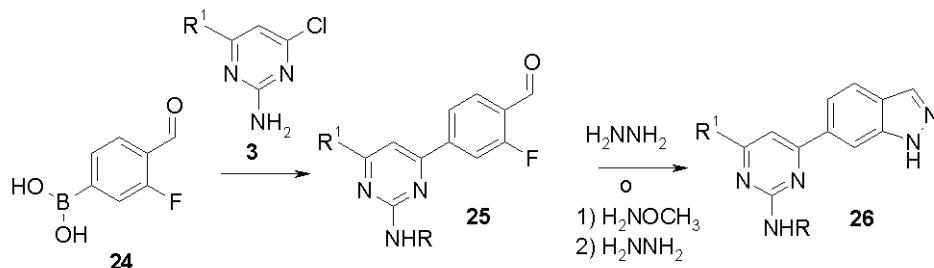
20

De acuerdo con el Esquema 7, el compuesto **7** y la dicloropirimidina **2** pueden hacerse reaccionar ventajosamente en condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir el intermedio **21**, usando un catalizador de paladio tal como Pd(PPh₃)₄, una base tal como NaHCO₃ acuoso saturado, y un disolvente adecuado tal como dioxano. Esta reacción de acoplamiento se realiza ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C, o en condiciones de microondas). Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas con metal con el intermedio **21** pueden usarse para generar compuestos de Fórmula **22** que, tras la reacción con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dioxano o etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, o en condiciones de microondas), proporcionan el producto final **23**.

25

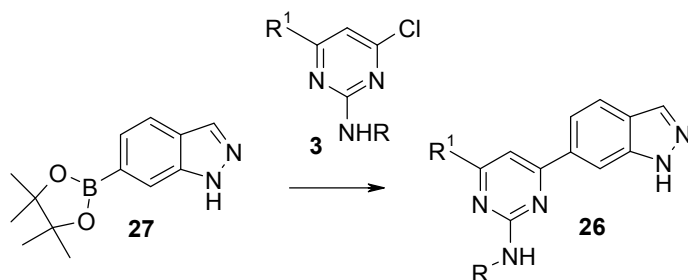
30

Esquema 8



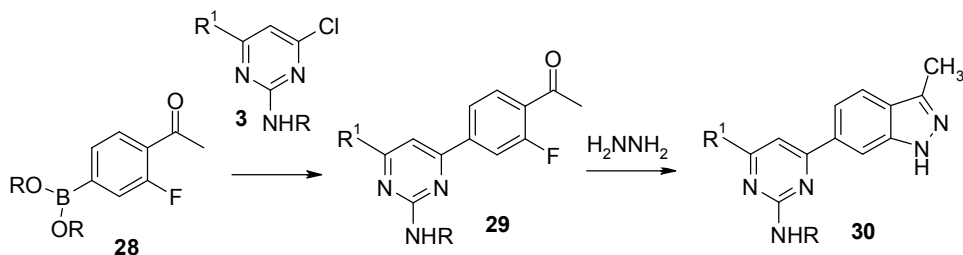
El compuesto **24** disponible en el mercado y la cloropirimidina **3** pueden hacerse reaccionar ventajosamente en condiciones de acoplamiento de Suzuki para producir el intermedio **25**, usando un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base tal como NaHCO_3 acuoso saturado, y un disolvente adecuado tal como dioxano como se muestra en el Esquema 8. Esta reacción de acoplamiento se realiza ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C, o en condiciones de microondas). La reacción del intermedio **25** con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dimetoxietano a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C) proporciona el producto final **26**. Como alternativa, el intermedio **25** puede hacerse reaccionar con metoxilamina para dar el intermedio de oxima respectivo que, tras el tratamiento con hidrazina en un disolvente adecuado tal como dimetoxietano a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C), proporciona el producto final **26**.

Esquema 9



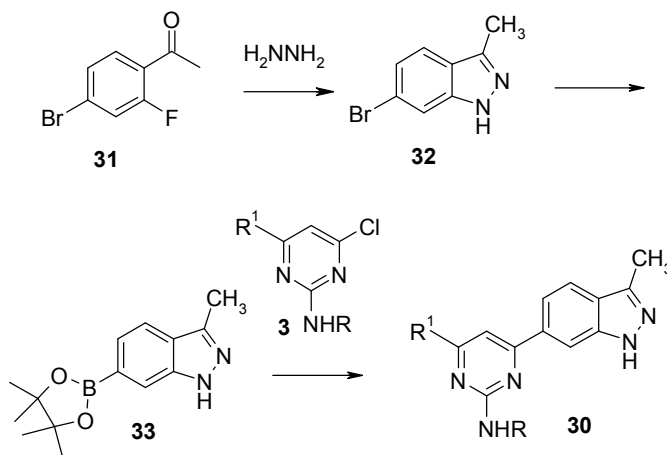
Como alternativa, el producto final **26** puede prepararse a partir del acoplamiento de Suzuki del compuesto **27** disponible en el mercado con el intermedio **3**. El acoplamiento de Suzuki puede realizarse usando un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, un ligando tal como triciclohexilfosfina, una base tal como K_3PO_4 , y un sistema disolvente adecuado tal como dioxano/agua a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 160°C) o condiciones de microondas.

Esquema 10



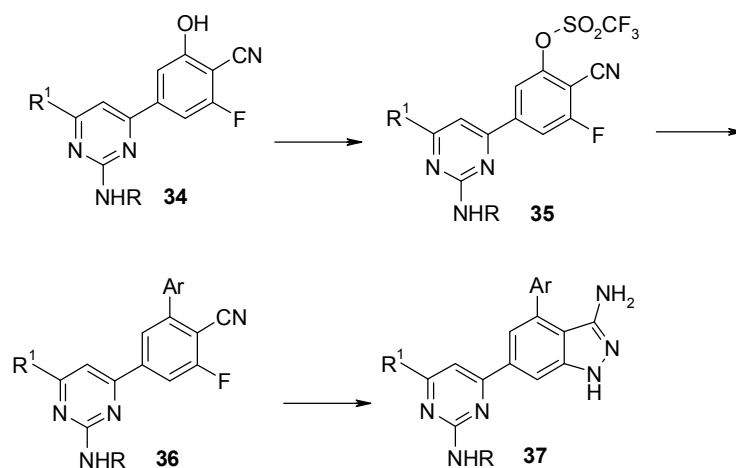
El reactivo de boro **28** está disponible en el mercado o puede sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. El acoplamiento de Suzuki con el intermedio **3**, usando un catalizador de paladio tal como $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, una base tal como NaHCO_3 acuoso saturado, y un disolvente adecuado tal como dioxano a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C) proporciona el intermedio **29**. La reacción de **29** con hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 120 a aproximadamente 180°C) proporciona el producto final **30**.

Esquema 11



Como alternativa, como se muestra en el Esquema 11, el producto final **30** puede prepararse a partir del acoplamiento de Suzuki del intermedio de cloropirimidina **3** con el intermedio boronato éster **33**, un compuesto que puede prepararse a partir del compuesto **31** disponible en el mercado. La reacción de **31** con hidrazina a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 120 a aproximadamente 180°C) proporciona el compuesto **32**. El acoplamiento con bispinacolatodiboro para formar el intermedio boronato éster **33** seguido de acoplamiento de Suzuki con cloropirimidina **3** proporciona el producto final **30**. El acoplamiento con bispinacolatodiboro puede realizarse ventajosamente a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C) en presencia de una base adecuada tal como acetato potásico usando un catalizador de paladio tal como Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ en un disolvente adecuado tal como dioxano. El acoplamiento de Suzuki puede realizarse usando un catalizador de paladio tal como Pd₂(dba)₃, un ligando tal como triciclohexilfosfina, una base tal como K₃PO₄, y un sistema disolvente adecuado tal como dioxano/agua a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 120°C, o en condiciones de microondas).

15 Esquema 12

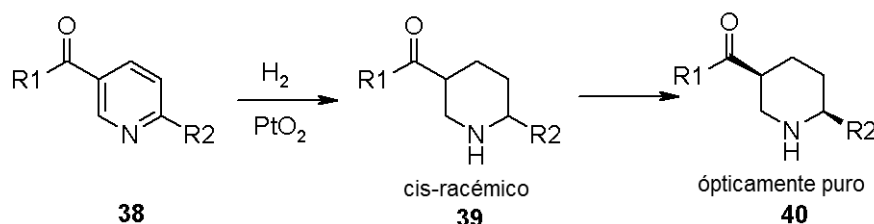


Como se muestra en el Esquema 12, el intermedio **34** puede prepararse de una manera similar a la descrita en el Esquema 6. La reacción de **34** con anhídrido trifílico en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂ y una base adecuada tal como piridina proporciona el intermedio **35**. El acoplamiento catalizado por metal tal como el acoplamiento de Suzuki con un ácido arilborónico adecuado, usando un catalizador de paladio tal como PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂, una base tal como K₃PO₄, y un disolvente adecuado tal como dioxano a temperaturas elevadas (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 100°C) proporciona el intermedio **36**. La reacción de **36** con hidrazina en un disolvente adecuado tal como etanol a una temperatura elevada (típicamente de aproximadamente 80 a aproximadamente 150°C, o realizada en condiciones de microondas) proporciona el producto final **37**.

El especialista apreciará que si es necesaria una manipulación adicional de la funcionalidad presente en el sustituyente R¹, puede realizarse en diferentes fases durante la síntesis del indazol. En los siguientes esquemas se resaltan las síntesis de las aminas seleccionadas usadas en los ejemplos.

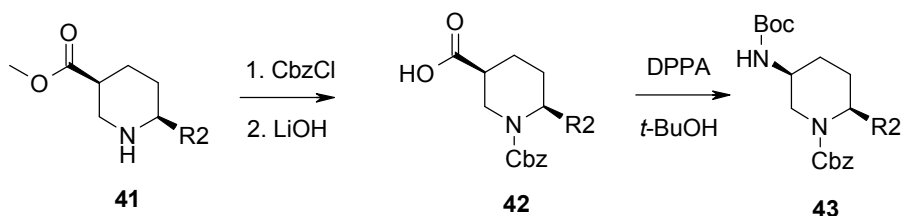
El Esquema 13 ilustra la síntesis de piperidinas disustituidas a partir de piridinas. Las piridinas 2,5-bis-sustituidas **38** están disponibles en el mercado o pueden sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. La hidrogenación en un disolvente adecuado tal como CH₃OH en presencia de un ácido adecuado tal como HCl y un catalizador adecuado tal como PtO₂ proporciona el intermedio **39**. Este intermedio se obtiene normalmente como una mezcla de diastereómeros, siendo *cis* el predominante. El intermedio **39** puede usarse directamente o derivatizarse y purificarse por cromatografía para dar diastereómeros puros. Además, el intermedio racémico **39** puede resolverse en sus enantiómeros puros usando técnicas bien conocidas en la técnica tales como HPLC quiral o recristalización con ácidos ópticamente puros.

Esquema 13



El intermedio **41**, que puede prepararse como se describe en el Esquema 13 puede convertirse en el intermedio protegido con Cbz **42** como se muestra en el Esquema 14 usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio **41** puede protegerse con Cbz por reacción con CbzCl en un disolvente adecuado tal como CH₂Cl₂, y una base adecuada tal como trietilamina y un catalizador adecuado tal como DMAP. La funcionalidad éster puede hidrolizarse usando una fuente de hidróxido adecuada tal como LiOH·H₂O en una mezcla de disolventes adecuada tal como THF/H₂O/CH₃OH para dar **42**. El intermedio **42** puede convertirse en **43** usando técnicas bien conocidas en la técnica tales como una transposición de Curtius usando DPPA en *t*-BuOH en presencia de una base adecuada tal como trietilamina a una temperatura elevada (aproximadamente 100°C). El grupo Cbz puede retirarse usando técnicas bien conocidas en la técnica para generar la amina no protegida deseada.

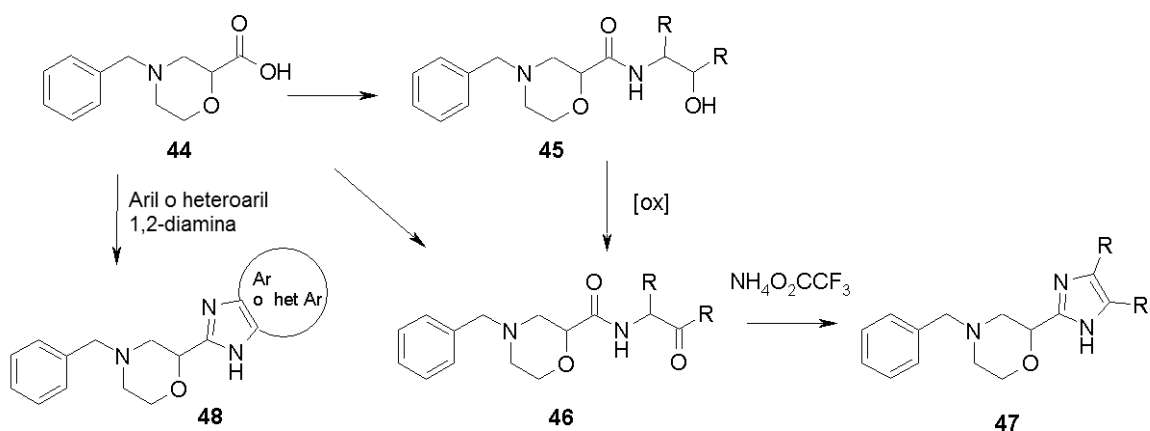
Esquema 14



Los compuestos de acuerdo con la Fórmula I que contienen morfolininas con sustituyentes imidazol o benzoimidazol pueden prepararse de acuerdo con los métodos del Esquema 15. El reactivo ácido morfolina **44** está disponible en el mercado o puede sintetizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica. El acoplamiento de amida con un derivado de aminocetona adecuado usando técnicas bien conocidas en la técnica proporciona el intermedio **46**. El especialista apreciará que si una aminocetona adecuada no está disponible y/o accesible, entonces el aminoalcohol respectivo puede usarse en la reacción de acoplamiento con amina para proporcionar el intermedio **45**. La funcionalidad alcohol en el intermedio **45** puede oxidarse después a la cetona usando técnicas bien conocidas en la técnica para proporcionar el intermedio **46**. La ciclación de **46** al intermedio imidazol **47** puede realizarse usando técnicas bien conocidas en la técnica tales como calentar a temperatura elevada (aproximadamente 150°C) en presencia de trifluoroacetato de amonio. Además, el intermedio **44** puede hacerse reaccionar con sistemas de 1,2-diaminoarilo o heteroarilo en condiciones ácidas tales como calentamiento a reflujo en ácido polifosfórico para proporcionar el intermedio **48**. Ambos intermedios **47** y **48** pueden desprotegerse por retirada de la funcionalidad bencilo usando técnicas bien conocidas en la técnica para proporcionar la amina secundaria requerida.

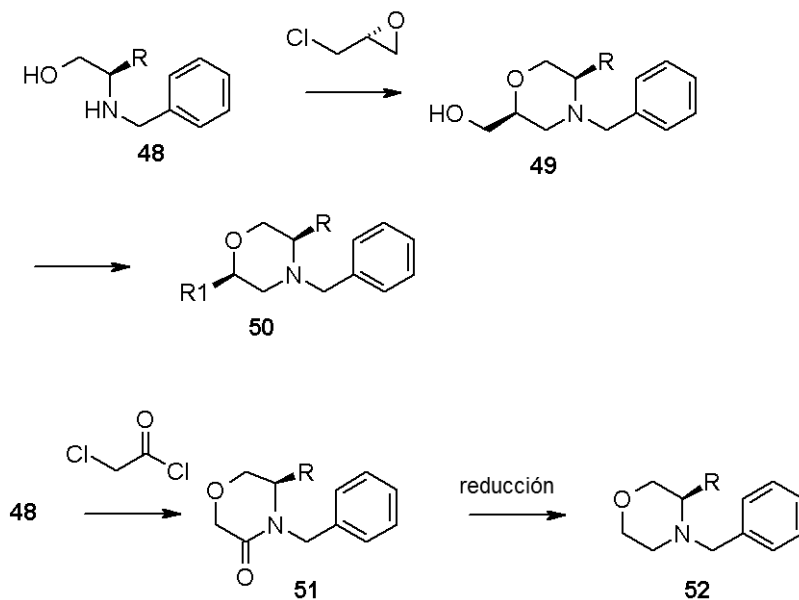
35

Esquema 15



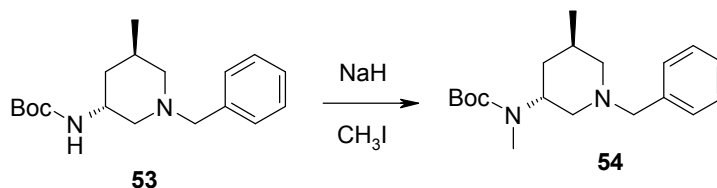
Las morfolinas 2,5-bis-sustituidas **49** ilustradas en el Esquema 16 se obtuvieron de acuerdo con el método indicado (Breuning et al, *Eur. J. Org. Chem* **2007**, 2100-2106). El compuesto **49** puede elaborarse adicionalmente en diversas morfolinas disustituidas usando transformaciones habituales en el grupo funcional para dar el intermedio **50**. Las morfolinas monosustituidas en la posición 2 estaban disponibles en el mercado o se sintetizaron usando técnicas bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, el intermedio **48** puede hacerse reaccionar con cloruro de cloroacetilo usando técnicas bien conocidas en la técnica para proporcionar el intermedio **51**. La reducción de la funcionalidad lactama a la amina usando agentes reductores bien conocidos en la técnica tales como Red-Al en tolueno, borano o LiAlH_4 en THF proporciona el intermedio **52**. La desbencilación final proporciona la amina secundaria deseada. El especialista apreciará que esta secuencia sintética podría realizarse sin la presencia del grupo bencilo. En dicho caso, la versión no bencilada del aminoalcohol de **48** puede usarse para la reacción con cloruro de cloroacetilo.

Esquema 16



El compuesto **53** se preparó de acuerdo con la síntesis indicada de su enantiómero respectivo (Lee et. al PCT Int. Appl. (2009), WO 2009023473 A2 20090219). El compuesto **53** puede desbencilarse usando técnicas bien conocidas en la técnica para proporcionar la amina secundaria deseada, o puede funcionalizarse antes de la etapa de desprotección del grupo bencilo. Por ejemplo, el compuesto **53** puede metilarse usando una base adecuada tal como NaH y un agente de metilación adecuado tal como yoduro de metilo en un disolvente adecuado tal como DMF para proporcionar el intermedio **54**.

Esquema 17



Métodos de Uso

5 Los compuestos de acuerdo con la Fórmula (III) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos son inhibidores de PDK1. Estos compuestos son potencialmente útiles en el tratamiento de afecciones en las que la patología subyacente puede atribuirse a (pero no se limita a) quinasas ACG constitutivamente activadas, por ejemplo, enfermedades metabólicas e inmunes, cáncer y, más específicamente, cánceres de mama, colon y pulmón. Las quinasas ACG constitutivamente activadas se refieren a que una o más quinasas ACG se están produciendo a un ritmo constante independientemente de la demanda o de la concentración fisiológica. Por consiguiente, otro

10 aspecto de la invención se refiere a tales compuestos para uso en el tratamiento de dichas afecciones.

Convenientemente, la presente invención se refiere a tales compuestos para uso en el tratamiento de o disminución de la gravedad del cáncer de mama, incluyendo cáncer inflamatorio de mama, carcinoma ductal y carcinoma lobular.

Convenientemente, la presente invención se refiere a tales compuestos para uso en el tratamiento de o disminución de la gravedad del cáncer de colon.

15 Convenientemente, la presente invención se refiere a tales compuestos para uso en el tratamiento de o disminución de la gravedad del cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón microcítico, cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y carcinoma macrocítico.

Convenientemente, la presente invención se refiere a tales compuestos para uso en el tratamiento de o disminución de la gravedad de cánceres seleccionados del grupo que consiste en cáncer cerebral (gliomas), glioblastomas, tumor de Wilm, sarcoma de Ewing, rhabdomyosarcoma, ependimoma, meduloblastoma, de cabeza y cuello, de riñón, de hígado, melanoma, ovárico, pancreático, de próstata, sarcoma, osteosarcoma, tumor óseo de células gigantes, de tiroides, leucemia linfoblástica de células T, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mielógena aguda, leucemia neutrófila crónica, leucemia linfoblástica aguda de células T, plasmocitoma, leucemia de células grandes inmunoblástica, leucemia de células del

20 manto, mieloma múltiple, leucemia megacarioblástica, mieloma múltiple, leucemia megacariocítica aguda, leucemia promielocítica, eritroleucemia, linfoma maligno, linfoma de Hodgking, linfoma no Hodgking, linfoma linfoblástico de células T, linfoma de Burkitt, linfoma folicular, neuroblastoma, cáncer de vejiga, cáncer urotelial, cáncer vulvar, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer renal, mesotelioma, cáncer esofágico, cáncer de glándulas salivares, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico, cáncer nasofaríngeo, cáncer bucal, cáncer de boca, GIST (tumor estromal gastrointestinal) y cáncer testicular.

25

30

Convenientemente la presente invención se refiere a tales compuestos para uso en el tratamiento de o disminución de la gravedad de enfermedades metabólicas e inmunes incluyendo: diabetes, rechazo de trasplante/injerto, psoriasis y colitis.

35 La invención también proporciona un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en terapia médica y particularmente en la terapia del cáncer. Por lo tanto, en un aspecto adicional, la invención se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (III) o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por quinasas ACG constitutivamente activadas, tal como cáncer.

40 Como se usa en este documento, el término "tratar" y derivados del mismo, en referencia a una afección se refiere a: (1) mejorar o prevenir la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (2) a interferir con (a) uno o más puntos en la cascada biológica que conduce a o es responsable de la afección o (b) una o más de las manifestaciones biológicas de la afección, (3) aliviar uno o más de los síntomas o efectos asociados con la afección o (4) ralentizar la progresión de la afección o una o más de las manifestaciones biológicas de la afección.

45 Como se ha indicado anteriormente, el término "tratamiento" y derivados del mismo, de una afección incluye la prevención de la afección. El especialista apreciará que el término "prevención" no es un término absoluto. En medicina se entiende que la "prevención" se refiere a la administración profiláctica de un fármaco para disminuir sustancialmente la probabilidad o la gravedad de una afección o de una manifestación biológica de la misma o retrasar la aparición de dicha afección o manifestación biológica de la misma.

50 Como se usan en este documento, los términos "paciente" o "sujeto" se refieren a un ser humano u otro animal. Convenientemente, el paciente o el sujeto es un ser humano.

Los compuestos de Fórmula (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse por cualquier vía de administración adecuada, incluyendo administración sistémica. La administración sistémica incluye administración oral y administración parenteral. La administración parenteral se refiere a vías de administración distintas de la enteral, transdérmica o por inhalación, y típicamente es por inyección o infusión. La administración parenteral incluye la inyección o infusión intravenosa, intramuscular y subcutánea.

Los compuestos de Fórmula (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o de acuerdo con un régimen de dosificación en el que se administran varias dosis a intervalos de tiempo variables durante un periodo de tiempo dado. Por ejemplo, las dosis pueden administrarse una, dos, tres o cuatro veces al día. Pueden administrarse dosis hasta que se consiga 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 determinarse por el especialista. Además, los regímenes de dosificación adecuados, incluyendo el tiempo durante el que se administran dichos regímenes, para un compuesto de la invención depende de la afección que se trate, la gravedad de la afección que se trate, la edad y el 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 dentro del conocimiento y la experiencia del especialista. Dichos especialistas entenderán además que los regímenes de dosificación adecuados pueden requerir un ajuste dada la respuesta de un paciente individual al régimen de dosificación o con el tiempo a medida que el paciente individual necesite un cambio.

Además, los compuestos de Fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse como profármacos. Como se usa en este documento, un "profármaco" de un compuesto de la invención es un derivado funcional del compuesto que, tras la administración a un paciente, libera finalmente el compuesto de la invención *in vivo*. La administración de un compuesto de Fórmula I como profármaco puede permitir al especialista hacer uno o más de lo siguiente: (a) modificar la aparición del compuesto *in vivo*; (b) modificar la duración de la acción del compuesto *in vivo*; (c) modificar el transporte o la distribución del compuesto *in vivo*; (d) modificar la solubilidad del compuesto *in vivo*; y (e) superar o superar un efecto secundario u otra dificultad que se encuentre con el compuesto. Los derivados funcionales típicos usados para preparar profármacos incluyen modificaciones del compuesto que se escinden químicamente o enzimáticamente *in vivo*. Dichas modificaciones, que incluyen la preparación de fosfatos, amidas, ésteres, tioésteres, carbonatos y carbamatos son bien conocidas por los especialistas en la técnica.

Los compuestos de Fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden coadministrarse con al menos otro ingrediente activo que se sepa que es útil en el tratamiento del cáncer.

Por el término "coadministración", como se usa en este documento, se entiende la administración simultánea o cualquier forma de administración secuencial separada de un compuesto inhibidor de PDK1, como se describe en este documento, y un ingrediente o ingredientes activos adicionales, que se sabe que son útiles en el tratamiento del cáncer, incluyendo quimioterapia y tratamiento con radiación. El término ingrediente o ingredientes activos adicionales, como se usa en este documento, incluye cualquier compuesto o agente terapéutico que se sepa que o que demuestre propiedades ventajosas cuando se administra a un paciente que necesita tratamiento para el cáncer. Preferiblemente, si la administración no es simultánea, los compuestos se administran en estrecha proximidad temporal entre sí. Además, no importa si los compuestos se administran en la misma forma de dosificación, por ejemplo, un compuesto puede administrarse por inyección y otro compuesto puede administrarse por vía oral.

Típicamente, cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible de tratarse puede coadministrarse en el tratamiento del cáncer en la presente invención. Pueden encontrarse ejemplos de dichos agentes en Cancer Principles and Practice of Oncology por V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Un especialista en la técnica será capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer implicado. Los agentes antineoplásicos típicos útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes antimicrotúbulos, tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación con platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomocinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos antifolato; inhibidores de la 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 receptora; agentes inmunoterápicos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Son ejemplos de un ingrediente o ingredientes activos adicionales (agente antineoplásico) para uso en combinación o coadministrados con los compuestos inhibidores de PDK1 de la presente invención los agentes quimioterápicos.

Los agentes antimicrotúbulos o antimitóticos son agentes específicos de fase activos frente a los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Los ejemplos de agentes antimicrotúbulos incluyen, pero sin limitación, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que proceden de fuentes naturales, son agentes anticancerosos específicos de fase que funcionan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se piensa que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos por unión con su proteína. El desensamblaje de la proteína parece inhibirse después, deteniéndose la mitosis y siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de diterpenoides incluyen, pero sin limitación, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato-2-benzoato de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoreina; es un producto de diterpeno natural aislado del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está disponible en el mercado como una solución inyectable TAXOL®. Es un miembro de la familia de los taxanos de terpenos. 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 cristalográficos de rayos X. Un mecanismo para su actividad se refiere a la capacidad del paclitaxel para unirse a tubulina, inhibiendo de este 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 del paclitaxel véase: D. G. I. Kingston et al., Studies in Organic Chemistry vol. 26, titulado "New trends in Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P. W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) págs. 219-235.

El paclitaxel se ha autorizado para uso clínico en el tratamiento del cáncer ovárico resistente a tratamiento 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 del cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83: 1797, 1991). Es un candidato potencial para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20: 46) y carcinomas de cabeza de 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 da como resultado supresión de la médula ósea (linajes celulares múltiples, Ignoff, R. J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3 (6) págs. 16-23, 1995).

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

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la vinca perivinca. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizarse en microtúbulos. Se piensa que la mitosis se detiene en la metafase siguiendo la muerte celular. Los ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero sin limitación, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como VELBAN® como solución inyectable. Aunque tiene una indicación posible como terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, principalmente está indicada en el tratamiento del cáncer testicular y diversos linfomas incluyendo Enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis de la vinblastina.

La vincristina, 22-oxo-sulfato de vincalécoblastina, está disponible en el mercado como ONCOVIN® como solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también se ha encontrado uso en regímenes de tratamiento de linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y en menor grado se produce mielosupresión y efectos de mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [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 agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón no microcítico, de mama avanzado y de próstata resistente a hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación con platino son agentes anticancerosos inespecíficos de fase que interaccionan con el ADN. Los complejos de platino se introducen en células tumorales, experimentan acuación y forman entrecruzamientos intra- e intercatenarios con el ADN causando efectos biológicos adversos para el tumor. Los ejemplos de complejos de coordinación con platino incluyen, pero sin limitación, cisplatino y carboplatino.

El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está disponible en el mercado como PLATINOL®, como solución inyectable. El cisplatino está principalmente indicado en el tratamiento del cáncer testicular y ovárico metastásico y del cáncer

de vejiga avanzado. Los efectos secundarios limitantes de dosis principales del cisplatino son neurotoxicidad, que puede controlarse mediante hidratación y diuresis, y ototoxicidad.

5 El carboplatino, diamina [1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'] de platino está disponible en el mercado como PARAPLATIN® como una solución inyectable. El carboplatino está principalmente indicado en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma ovárico avanzado. La supresión de la médula ósea es la toxicidad limitante de dosis del carboplatino.

10 Los agentes alquilantes son agentes anticancerosos inespecíficos de fase y electrófilos fuertes. Típicamente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes por alquilación con el ADN a través de restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Dicha alquilación altera la función del ácido nucleico conduciendo a muerte celular. Los ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero sin limitación, mostazas nitrogenadas tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfán; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina.

15 La ciclofosfamida, 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidrato está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN®. La ciclofosfamida está indicada como agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. La alopecia, náuseas, vómitos y leucopenia son los efectos secundarios limitantes de dosis más comunes de la ciclofosfamida.

20 El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está disponible en el mercado como solución inyectable o comprimidos como ALKERAN®. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo del mieloma múltiple y del carcinoma epitelial no reseca del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común del melfalán.

25 El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico está disponible en el mercado como comprimidos LEUKERAN®. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia linfática crónica y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común del clorambucilo.

El busulfán, dimetanosulfonato de 1-4-butanadiol, está disponible en el mercado como COMPRIMIDOS MYLERAN®. El busulfán está indicado para el tratamiento paliativo de la leucemia mielógena crónica. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de dosis más común del busulfán.

30 La carmustina, 1,3-[bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está disponible en el mercado como viales individuales de material liofilizado como BiCNU®. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como un agente en solitario 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 dosis más común de la carmustina.

35 La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está disponible en el mercado como viales individuales de material como 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 limitantes de dosis más comunes de la dacarbazina.

40 Los antineoplásicos antibióticos son agentes inespecíficos de fase que se unen o se intercalan con el ADN. Típicamente, dicha acción da como resultado complejos de ADN estables o rotura de cadena, que altera la función normal de los ácidos nucleicos conduciendo a muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero sin limitación, actinomicinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorrubicina y doxorrubicina y bleomicinas.

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

45 La daunorrubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible en el mercado como forma inyectable liposomal como DAUNOXOME® o como un inyectable como CERUBIDINA®. La daunorrubicina está indicada para la inducción de la remisión en el tratamiento de la leucemia no linfocítica aguda y del sarcoma de Kaposi asociado con VIH avanzado. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común de la daunorrubicina.

50 La doxorrubicina, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está disponible en el mercado como una forma inyectable como RUBEX® o ADRIAMYCIN RDF®. La doxorrubicina 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 dosis más común de la doxorrubicina.

55

- 5 La bleomicina, una mezcla de antibióticos glicopeptídicos citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillos*, está disponible en el mercado como BLENXANE®. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente en solitario 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 dosis más comunes de la bleomicina.
- Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero sin limitación, epipodofilotoxinas.
- Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase procedentes de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas afectan típicamente a células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con la topoisomerasa II y el ADN, causando roturas de la cadena de ADN. Las roturas de cadena se acumulan y sigue la muerte celular. Los ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero sin limitación, etopósido y tenipósido.
- 10 El etopósido, 4'-demetil-epipodofilotoxin-9[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como solución inyectable o cápsulas como VePESID® y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como agente individual o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de cánceres testicular y pulmonar no microcítico. La mielosupresión es el efecto secundario más común del etopósido. La incidencia de leucopenia tiende a ser más grave que la de trombocitopenia.
- 15 El tenipósido 4'-demetil-epipodofilotoxin-9[4,6-O-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está disponible en el mercado como solución inyectable como VUMON® y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como agente, en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos, en el tratamiento de la leucemia aguda en niños. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de dosis más común del tenipósido. El tenipósido puede inducir tanto leucopenia como trombocitopenia.
- 20 Los agentes neoplásicos antimetabolitos son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de bases de purina o pirimidina y limitando por lo tanto la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y sigue la muerte celular. Los ejemplos de agentes antineoplásicos antimetabolitos incluyen, pero sin limitación, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mecaptopurina, tioguanina y gemcitabina.
- 25 El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)-pirimidinodiona, está disponible en mercado como fluoruracilo. 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 agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. La mielosupresión y la mucositis son efectos secundarios limitantes de dosis del 5-fluorouracilo. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina) y 5-fluorodesoxiuridina monofosfato.
- 30 La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está disponible en el mercado como CYTOSAR-U® y se conoce comúnmente como Ara-C. Se piensa que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la elongación de la cadena de ADN por incorporación terminal de citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicitidina (gemcitabina). La citarabina induce leucopenia, trombocitopenia y mucositis.
- 35 La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidrato, está disponible en el mercado como PURINETHOL®. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo no especificado todavía. La mercaptopurina está indicada como agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión y la mucositis gastrointestinal son efectos secundarios esperados de la mercaptopurina a dosis altas. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina.
- 40 La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está disponible en el mercado como TABLOID®. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN mediante un mecanismo no especificado todavía. La tioguanina está indicada como agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos en el tratamiento de la leucemia aguda. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de dosis más común de la administración de tioguanina. Sin embargo, los efectos secundarios gastrointestinales aparecen y pueden ser limitantes de dosis. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina.
- 45 La gemcitabina, monoclóhidrato 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 y bloquea la progresión de las células a través del límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento del cáncer pulmonar de células microcíticas localmente avanzado y en solitario en el tratamiento del cáncer pancreático localmente avanzado. La mielosupresión, incluyendo leucopenia, trombocitopenia y anemia, es el efecto secundario limitante de dosis más común de la administración de gemcitabina.
- 55

El metotrexato, ácido N-4[[[(2,4-diamino-6-pteridinil)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 inhibiendo la síntesis, reparación y replicación del ADN a través de la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa, que es necesaria para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente en solitario o en combinación con otros agentes quimioterápicos 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 un efecto secundario esperado de la administración de metotrexato.

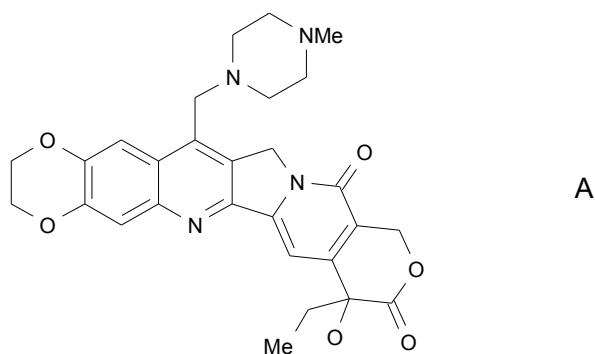
Las camptotecinas, incluyendo, camptotecina y derivados de la camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la Topoisomerasa I. Se piensa que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la Topoisomerasa I. Los ejemplos de camptotecinas incluyen, pero sin limitación, irinotecán, topotecán y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilenedioxi-20-camptotecina descritas a continuación.

El irinotecán HCl, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidin)carbonilo]xi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizina[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable CAMPTOSAR®.

El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de la topoisomerasa I-ADN. Se piensa que la citotoxicidad se produce como resultado de roturas de la doble cadena irreparables causadas por la interacción del complejo ternario topoisomerasa I:ADN:irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento del cáncer metastásico del colon o del recto. Los efectos secundarios limitantes de dosis del irinotecán HCL son mielosupresión, incluyendo neutropenia y efectos GI incluyendo diarrea.

El topotecán HCl, monoclóhidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizina[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está disponible en el mercado como la solución inyectable Hycamtin®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo de la topoisomerasa I-ADN y evita la religación de roturas de cadenas sencillas causadas por la Topoisomerasa I en respuesta a presión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea del carcinoma metastásico del cáncer de ovario y de pulmón microcítico. El efecto secundario limitante de dosis del topotecán HCl es la mielosupresión, principalmente neutropenia.

También es de interés el derivado de camptotecina de Fórmula A siguiente, actualmente en desarrollo, incluyendo la forma de mezcla racémica (R,S) así como los enantiómeros R y S:



conocida por el nombre químico "7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilenedioxi-20(R,S)-camptotecina (mezcla racémica) o "7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilenedioxi-20(R)-camptotecina (enantiómero de R) o "7-(4-metilpiperazin-metilen)-10,11-etilenedioxi-20(S)-camptotecina (enantiómero de S). Dicho compuesto, así como compuestos relacionados, se describen incluyendo métodos de preparación en las Patentes de Estados Unidos N° 6.063.923; 5.342.947; 5.559.235; 5.491.237 y la Solicitud de Patente de los Estados Unidos en trámite N° 08/977.217 presentada el 24 de noviembre de 1997.

Las hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que existe una relación entre la hormona u hormonas y el crecimiento y/o ausencia de crecimiento del cáncer. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en el tratamiento del cáncer, incluyen, pero sin limitación, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona que son útiles en el tratamiento del linfoma maligno y de la leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasa tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano, útiles en el tratamiento del carcinoma adrenocortical y del carcinoma de mama dependiente de hormonas que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas y del carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y

5 dutasterida, útiles en el tratamiento del carcinoma prostático y de la hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, iodoxifeno, así como modulares selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) tales como los descritos en las Patentes de Estados Unidos N° 5.681.835, 5.877.219, y 6.207.716, útiles en el tratamiento del carcinoma de mama dependiente de hormonas y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona luteinizante (LH) y/o hormona folículoestimulante (FSH) para el tratamiento del carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas y antagonistas de LHRH tales como acetato de goserelina y luprolida.

10 Los inhibidores de la ruta de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben el proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en este documento, 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 receptoras, tirosina quinasas no receptoras, bloqueantes de dominio SH2/SH3, serina/treonina quinasas, fosfatidilinositol-3 quinasas, señalización de mioinositol y oncogenes Ras.

15 Varias proteínas tirosina quinasas catalizan la fosforilación de restos tirosilo específicos en diversas proteínas implicadas en la regulación del crecimiento regular. Dichas proteínas tirosina quinasas pueden clasificarse ampliamente como quinasas receptoras o no receptoras.

20 Las tirosina quinasas receptoras son proteínas transmembrana que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembrana y un dominio tirosina quinasa. Las tirosina quinasas receptoras 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, actividad receptora de factores de crecimiento de quinasas aberrante, por ejemplo, por sobreexpresión o mutación, da como resultado un crecimiento celular descontrolado. Por consiguiente, la actividad aberrante de dichas quinasas se ha ligado al crecimiento de tejido maligno. Por consiguiente, los inhibidores de dichas quinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina quinasa con dominios similares a inmunoglobulina y de homología con el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor de factor de crecimiento de insulina I (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, kkit, crmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y protooncogén RET. Varios inhibidores de receptores de crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina quinasa y oligonucleótidos antisentido. Los receptores de factores de crecimiento y agentes que inhiben la función del receptor de 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, N° 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, Londres.

35 Las tirosina quinasas, que no son quinasas de receptores de factores de crecimiento se denominan tirosina quinasas no receptoras. Las tirosina quinasas no receptoras 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 de Brutons y Bcr-Abl. Dichas quinasas no receptoras y agentes que inhiben la función tirosina quinasa no receptora se describen 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 de dominio SH2/SH3 son agentes que alteran 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. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticancerosos se analizan en Smithgall, T. E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34 (3) 125-32.

45 Los inhibidores de Serina/Treonina Quinasas incluyendo bloqueantes de la cascada de MAP quinasas que incluyen bloqueantes de Raf quinasas (rafk), quinasas reguladas por mitógenos o señales extracelulares (MEK) y quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de Proteína quinasa C incluyendo bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). La familia de quinasas Ikb (IKKa, IKKb), quinasas de la familia PKB, miembros de la familia de la quinasa akt y quinasas receptoras de TGF beta. Dichas Serina/Treonina quinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A., y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27: 1-64; Philip, P. A., y Harris, A. L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; Patente de Estados Unidos N° 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

60 Convenientemente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de MEK. Convenientemente, la N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimeti-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, convenientemente el solvato de dimetilsulfóxido, de la misma, que se describe y se reivindica en la Solicitud Internacional N° PCT/JP2005/011082, que tiene una fecha de presentación internacional del 10 de junio de 2005;

Número de Publicación Internacional WO 2005/121142 y una fecha de Publicación Internacional del 22 de diciembre de 2005, cuya descripción completa se incorpora en este documento como referencia. La N-{3-[3-ciclopropil-5-(2-fluoro-4-yodo-fenilamino)-6,8-dimeti-2,4,7-trioxo-3,4,6,7-tetrahidro-2H-pirido[4,3-d]pirimidin-1-il]fenil}acetamida puede prepararse como se describe en la Publicación de Patente de Estados Unidos N° 2006/0014768, publicada el 19 de enero de 2006, cuya descripción completa se incorpora en este documento como referencia.

Convenientemente, los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se usan en combinación con un inhibidor de B-Raf. Convenientemente, 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 se reivindica en la Solicitud Internacional N° PCT/US2009/042682, que tiene una fecha de presentación internacional del 4 de mayo de 2009, cuya descripción completa se incorpora en este documento como referencia. La N-{3-[5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-(1,1-dimetiletil)-1,3-tiazol-4-il]-2-fluorofenil}-2,6-difluorobencenosulfonamida puede prepararse como se describe en la Solicitud Internacional N° PCT/US2009/042682.

Los inhibidores de los miembros de la familia de la Fosfatidilinositol-3 Quinasa incluyendo bloqueantes de PI3-quinasa, ATM, DNA-PK y Ku también pueden ser útiles en la presente invención. Dichas quinasas se analizan 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. Dichos inhibidores de señal se describen en Powis G., y Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman y David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales son los inhibidores del Oncogén Ras. Dichos inhibidores incluyen inhibidores de la farnesiltransferasa, geranil-geranil transferasa y CAAX proteasas así como oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras mutante de tipo silvestre, actuando por lo tanto como agentes antiproliferación. La inhibición del oncogén Ras se analiza 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, los antagonistas de anticuerpos para la unión de ligandos de quinasas receptoras también pueden servir como inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la ruta de transducción de señales incluyen el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión a ligando extracelular de tirosina quinasas receptoras. Por ejemplo, anticuerpo específico de EGFR Imclone C225 (véase Green, M. C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26 (4), 269-286); anticuerpo de erbB2 Herceptin® (véase *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2 (3), 176-183); y anticuerpo específico de VEGFR2 2CB (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).

Los inhibidores de la angiogénesis de quinasas no receptoras también pueden ser útiles en la presente invención. Los inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE2 se han analizado anteriormente en relación con los inhibidores de la transducción de señales (ambos receptores son tirosina quinasas receptoras). La angiogénesis en general está vinculada a la señalización de erbB2/EGFR puesto que se ha demostrado que los inhibidores de erbB2 y EGFR inhiben la angiogénesis, principalmente la expresión de VEGF. Por consiguiente, los inhibidores de tirosina quinasa no receptora pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, los anticuerpos anti-VEGF que no reconocen VEGFR (la tirosina quinasa receptora), pero que se unen al ligando; inhibidores de molécula pequeña de integrina (α_v , β_3) que inhibirán la angiogénesis; endostatina y angiostatina (no RTK) también pueden demostrar ser útiles en combinación con los compuestos descritos. (Véase Bruns CJ et al (2000), *Cancer Res.*, 60: 2926-2935; Schreiber AB, Winkler ME, y Derynck R. (1986), *Science*, 232: 1250-1253; Yen L et al. (2000), *Oncogene* 19: 3460-3469).

Los agentes usados en regímenes inmunoterapéuticos también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de Fórmula (I). Existen varias estrategias inmunológicas para generar una respuesta inmune. Estas estrategias están generalmente en el campo de las vacunaciones contra tumores. La eficacia de las estrategias inmunológicas puede aumentarse enormemente mediante la inhibición combinada de rutas de señalización usando un inhibidor de molécula pequeña. El análisis de la estrategia de vacuna inmunológica/tumoral contra erbB2/EGFR se encuentran en Reilly RT et al. (2000), *Cancer Res.* 60: 3569-3576; y Chen Y, Hu D, Eling DJ, Robbins J, y Kipps T.J. (1998), *Cancer Res.* 58: 1965-1971.

Los agentes usados en regímenes proapoptóticos (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido de bcl-2) también pueden usarse en la combinación de la presente invención. Los miembros de la familia Bcl-2 de proteínas bloquean la apoptosis. Por lo tanto, la sobreexpresión de bcl-2 se ha relacionado con quimiorresistencia. Los estudios han demostrado que el factor de crecimiento epidérmico (EGF) estimula miembros antiapoptóticos de la familia de bcl-2

(es decir, mcl-1). Por lo tanto, las estrategias diseñadas para regular negativamente la expresión de bcl-2 en tumores han demostrado beneficio clínico y están ahora en ensayos de Fase II/III, en concreto el oligonucleótido antisentido de bcl-2 G3139 de Genta. Dichas estrategias proapoptóticas usando la estrategia oligonucleótidos antisentido para bcl-2 se analizan 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 proteínas quinasas denominadas quinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas denominadas ciclinas controla la progresión a través del ciclo celular eucariota. La activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK es necesaria para la progresión normal a través del ciclo celular. Están en desarrollo varios inhibidores de la señalización de ciclo celular. Por ejemplo, los ejemplos de quinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 e inhibidores de las mismas se describen, por ejemplo, en Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10 (2):2 15-230.

Composiciones

Los compuestos farmacéuticamente activos dentro del alcance de esta invención son útiles como inhibidores de PDK1 en mamíferos, particularmente en seres humanos, que lo necesiten.

Los compuestos de Fórmula (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos normalmente, pero no necesariamente, se formularán en composiciones farmacéuticas antes de la administración a un paciente. Por consiguiente, en otro aspecto la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de Fórmula (III) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las dosis de los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención en una unidad de dosificación farmacéutica como se ha descrito anteriormente serán una cantidad eficaz no tóxica convenientemente seleccionada en el intervalo de 0,001-100 mg/kg de compuesto activo, convenientemente de 0,01-50 mg/kg, convenientemente de 0,1-20 mg/kg. Cuando se trata a un paciente humano que necesita un inhibidor de PDK1, la dosis seleccionada se administra preferiblemente de 1-6 veces al día, por vía oral o parenteral. Las formas preferidas de administración parenteral incluyen por vía tópica, rectal, transdérmica, por inyección y de forma continua por infusión. Las unidades de dosificación oral para administración humana contienen convenientemente de aproximadamente 0,05 a 3500 mg de compuesto activo, convenientemente de 0,5 a 350 mg, convenientemente de 5 a 200 mg. Se prefiere la administración oral, que usa dosificaciones menores. Sin embargo, también puede usarse la administración parenteral, a dosificaciones elevadas, cuando sea segura y conveniente para el paciente.

Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen típicamente un compuesto de Fórmula (III) o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Sin embargo, en ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención contienen más de un compuesto de Fórmula (III). Por ejemplo, en ciertas realizaciones las composiciones farmacéuticas de la invención contienen dos compuestos de Fórmula (III). Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender opcionalmente además uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

El compuesto de Fórmula (III) o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el excipiente o excipientes farmacéuticamente aceptables se formularán típicamente en una forma de dosificación adaptada para la administración al paciente por la vía de administración deseada. Por ejemplo, las formas de dosificación incluyen las adaptadas para (1) administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, comprimidos encapsulados, píldoras, trociscos, polvos, jarabes, elixires, suspensiones, soluciones, emulsiones, sobrecitos y obleas; y (2) administración parenteral, tales como soluciones, suspensiones y polvos estériles para reconstitución.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados variarán dependiendo de la forma de dosificación particular seleccionada. Además, los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados pueden seleccionarse por una función particular para la que pueden servir en la composición. Por ejemplo, ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación uniforme. Pueden seleccionarse ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables por su capacidad para facilitar la producción de formas de dosificación estables. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para facilitar que se lleve o transporte el compuesto o compuestos de la invención una vez que se administra al paciente desde un órgano o una parte del cuerpo a otro órgano o parte del cuerpo. Ciertos excipientes farmacéuticamente aceptables pueden seleccionarse por su capacidad para aumentar la conformidad del paciente.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen los siguientes tipos de excipientes: diluyentes, cargas, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, emolientes, agentes de granulación, agentes de recubrimiento, agentes humectantes, disolventes, codisolventes, agentes de suspensión, emulsionantes, edulcorantes, agentes saporíferos, agentes enmascaradores del sabor, agentes colorantes, agentes antiapelmazantes, humectantes, agentes quelantes, plastificantes, agentes de aumento de la viscosidad, antioxidantes, conservantes, estabilizantes, tensioactivos y agentes tamponantes. El especialista apreciará que determinados excipientes farmacéuticamente

aceptables pueden servir para más de una función y pueden servir para funciones alternativas dependiendo de cuánto del excipiente esté presente en la formulación y de qué otros ingredientes estén presentes en la formulación.

El especialista posee conocimientos y especialidad en la técnica para permitirle seleccionar excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados en cantidades apropiadas para el uso en la invención. Además, existen varios recursos que están disponibles para el especialista, que describen excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden ser útiles en la selección de excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados. Los ejemplos incluyen Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) y The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

- 5
- 10 Las composiciones farmacéuticas de la invención se preparan usando técnicas y métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Algunos de los métodos usados comúnmente en la técnica se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

En un aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida tal como un comprimido o cápsula que comprende una cantidad segura y eficaz de un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un diluyente o carga. Los diluyentes y cargas adecuados incluyen lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), celulosa y sus derivados (por ejemplo, celulosa microcristalina), sulfato de calcio y fosfato de calcio dibásico. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un aglutinante. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata y almidón pregelatinizado), gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, tragacanto, goma guar, povidona y celulosa y sus derivados (por ejemplo celulosa microcristalina). La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un disgregante. Los disgregantes adecuados incluyen crospovidona, almidón glicolato sódico, croscarmelosa, ácido algínico y carboximetilcelulosa sódica. La forma de dosificación sólida oral puede comprender además un lubricante. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, esterato de calcio y talco.

- 15
- 20
- 25 Cuando sea apropiado, las formulaciones de unidad de dosificación para administración oral pueden microencapsularse. La composición también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, como por ejemplo, por recubrimiento o embebimiento de material particular en polímeros, cera o similares.

Los compuestos de la invención también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilaspirtamidedfenol o polietilenoóxidopolilisina sustituida con restos palmitoilo. Además, los compuestos de la invención pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada del fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

- 30
- 35 En otro aspecto, la invención se refiere a una forma de dosificación oral líquida. Pueden prepararse líquidos orales tales como una solución, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la invención. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto de la invención en una solución acuosa convenientemente aromatizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Pueden formularse suspensiones por dispersión del compuesto de la invención en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes isostearílicos etoxilados y ésteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos de sabor tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

Pueden añadirse otros excipientes farmacéuticamente aceptables a la suspensión o solución. El compuesto de la invención puede estabilizarse mediante la adición de un ácido inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico y/o ácido fosfórico; un ácido orgánico, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido acético y ácido tartárico, etc.; un agente formador de complejos tal como EDTA o ácido cítrico y sales del mismo; o un antioxidante tal como un antioxidante tal como vitamina E o ácido ascórbico. Pueden usarse en solitario o en conjunto para estabilizar el compuesto de la invención. Pueden añadirse conservantes tales como cloruro de benzalconio o ácido benzoico y sales de los mismos. Puede añadirse un tensioactivo particularmente para mejorar la estabilidad física de las suspensiones. Éstas incluyen lecitina, dioctilsulfosuccinato disódico, ácido oleico y ésteres de sorbitán.

- 40
- 45
- 50
- Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica adaptada para administración parenteral que comprende un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección,

- 55

inmediatamente antes del uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

5 Las dosificaciones óptimas a administrar pueden determinarse fácilmente por los especialistas en la técnica y variarán con el inhibidor de PDK1 particular en uso, la potencia de la preparación, el modo de administración y el progreso del estado patológico. Los factores adicionales que dependen del paciente particular que se trate darán como resultado la necesidad de ajustar dosificaciones, incluyendo la edad, peso, dieta del paciente y momento de administración.

10 El método de inducir actividad inhibidora de PDK1 en mamíferos, incluyendo seres humanos, comprende administrar a un sujeto que necesite dicha actividad una cantidad inhibidora de PDK1 eficaz de un compuesto farmacéuticamente activo de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de o la disminución de la gravedad del cáncer.

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica para el uso como inhibidor de PDK1, que comprende un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento del cáncer que comprende un compuesto de Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 Además, los compuestos farmacéuticamente activos de la presente invención pueden coadministrarse con ingredientes activos adicionales, tales como otros compuestos conocidos para tratar cáncer o compuestos que se sabe que tienen utilidad cuando se usan en combinación con un inhibidor de PDK1.

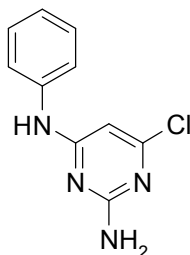
Sin una elaboración adicional, se piensa que un especialista la técnica puede, usando la descripción anterior, utilizar la presente invención en su alcance más completo. Los siguientes Ejemplos, por lo tanto, deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ningún modo.

25 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran la invención. Estos ejemplos no pretenden limitar el alcance de la presente invención, si no preferiblemente proporcionar orientación al especialista en la técnica para preparar y usar los compuestos, composiciones y métodos de la presente invención. Aunque se describen realizaciones particulares de la presente invención, el especialista en la técnica apreciará que se pueden efectuar diversos cambios y modificaciones sin salirse del espíritu y del alcance de la invención.

Intermedio 1

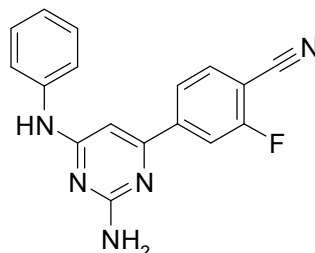
6-Cloro-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidindiamina



35 A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol) en etanol (EtOH) (10 ml) se le añadió anilina (0,3 ml, 3,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se vertió en acetato de etilo (EtOAc) y NaHCO₃ acuoso saturado. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título en bruto (620 mg) en forma de un sólido de color amarillo. El producto contiene ~25% del producto de adición *bis*. LC-MS (ES) *m/z* = 221 [M+H]⁺.

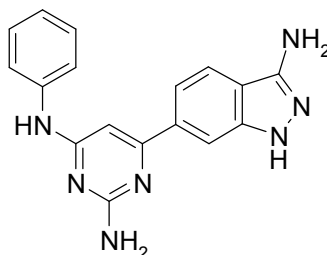
Intermedio 2

4-[2-Amino-6-(fenilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo



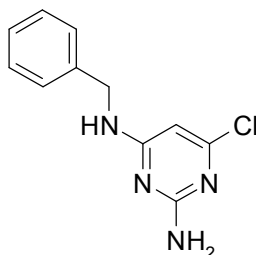
- 5 A ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (197 mg, 1,20 mmol) y 6-cloro-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidindiamina (330 mg, 1,50 mmol) en un matraz que puede cerrarse herméticamente se le añadieron 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml). La mezcla se desgasificó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (86 mg, 0,075 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo producido se cromatografió sobre SiO₂ (gradiente: de 99:1:0,1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH a 90:10:1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) para producir el compuesto del título (366 mg). LC-MS (ES) m/z = 306 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidindiamina

- 15 A 4-[2-amino-6-(fenilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (366 mg, 1,2 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,0 ml, 32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto (230 mg). Este material se disolvió en EtOH. Se añadió hexano hasta que empezó a formarse un precipitado (se usó una espátula para rascar las paredes). La mezcla se decantó y el sólido se secó al vacío para producir el compuesto del título (100 mg, 26%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 302, 304 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,51 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

Intermedio 3

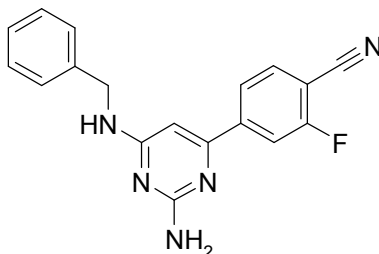
25 6-Cloro-*N*⁴-(fenilmetil)-2,4-pirimidindiamina

- 30 A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,5 g, 3,1 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió base de Hunig (1,1 ml, 6,1 mmol) seguido de bencilamina (0,37 ml, 3,35 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se

filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (670 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 235 [M+H]^+$.

Intermedio 4

4-{2-Amino-6-[(fenilmetil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



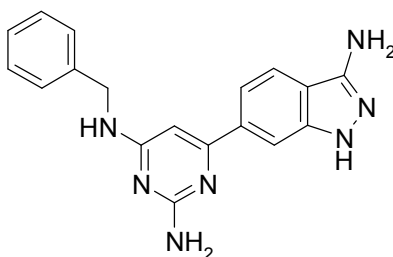
5

A ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (190 mg, 1,15 mmol) y 6-cloro- N^4 -(fenilmetil)-2,4-pirimidindiamina (300 mg, 1,28 mmol) en un matraz que puede cerrarse herméticamente se les añadieron 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (3 ml). La mezcla se desgasificó con gas nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (74 mg, 0,064 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C . La mezcla se vertió en EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se filtraron, después se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo producido se cromatografió sobre SiO_2 (gradiente: de 99:1:0,1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ a 90:10:1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$). El material (367 mg) se llevó como tal a la siguiente reacción.

10

Ejemplo 2

15 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)- N^4 -(fenilmetil)-2,4-pirimidindiamina



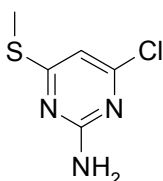
20

A 4-{2-amino-6-[(fenilmetil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (367 mg, 1,15 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,0 ml, 20,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C . La mezcla se vertió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto (280 mg). Este material se disolvió en EtOH. Se añadió hexano hasta que empezó a formarse un precipitado (se usó una espátula para raspar las paredes). La mezcla se decantó y el sólido se secó al vacío para producir el compuesto del título (150 mg, 39%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) $m/z = 332 [M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 4,59 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,28 - 7,38 (m, 4H), 7,41 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,75 (s, 1H).

25

Intermedio 5

4-Cloro-6-(metiltio)-2-pirimidinamina



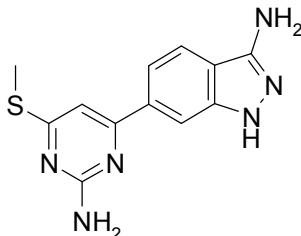
30

A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,0 g, 6,1 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió tiometóxido sódico (0,43 g, 6,10 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en

bruto (910 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 176 [M+H]^+$.

Ejemplo 3

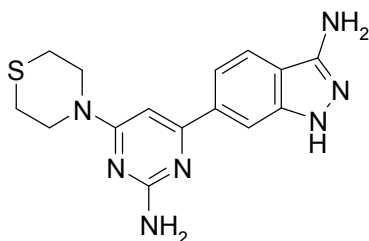
6-[2-Amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



- 5 A 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (16,5 g, 66,6 mmol) y 4-cloro-6-(metiltio)-2-pirimidinamina (11,7 g, 66,6 mmol) se les añadieron 1,4-dioxano (300 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se desgasificó con gas nitrógeno durante 15 minutos en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (2,3 g, 2,0 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua, donde se formó un precipitado. La
- 10 mezcla se filtró y el sólido se transfirió a un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se añadió dioxano (300 ml) seguido de hidrazina monohidrato (32,7 ml, 666 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en el tubo sellado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se vertió en agua y se filtró de nuevo. El filtrado acuoso se vertió en un embudo de decantación y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se
- 15 concentraron. Al residuo producido se le añadió 1,4-dioxano (100 ml) y la mezcla se sonicó durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron, produciendo el compuesto del título en bruto (11,5 g) en forma de un sólido de color amarillo. El filtrado se concentró y el residuo producido se disolvió en dioxano y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: de 99:1:0,1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ a 90:10:1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$) para producir el
- 20 compuesto del título (4,5 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) $m/z = 273 [M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,53 (s, 3H), 5,41 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

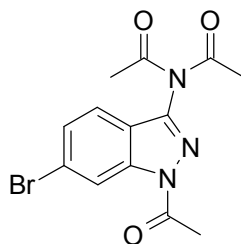
Ejemplo 4

6-[2-Amino-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



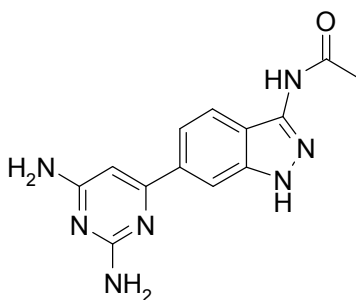
- 25 A 6-[2-amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina (0,43 g, 1,58 mmol) en ácido trifluoroacético (TFA) (15 ml) a 0°C se le añadió gota a gota H_2O_2 acuoso (0,97 ml, 9,47 mmol, al 30% (p/p)). Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 30 minutos. El análisis por LCMS mostró una mezcla de sulfóxido y sulfona. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con
- 30 sulfuro de dimetilo (1,0 ml, 13,5 mmol, adición gota a gota) para asegurarse de que no quedaba peróxido de hidrógeno. La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (Et_2O). Cuando la oxidación convierte todo el material de partida en la sulfona, este material precipita al añadir Et_2O . Sin embargo, en esta ocasión la especie sulfóxido fue la dominante (~80%) como se muestra en el análisis por LCMS. Por lo tanto, se añadió hexano para asegurar la precipitación completa de la mezcla de sulfóxido y sulfona. El material se filtró y el
- 35 sólido se trató con 1,4-dioxano (10 ml) y tiomorfolina (1,21 ml, 12,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C . La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: de 99:1:0,1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ a 90:10:1 de $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$). Las
- 40 fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. La trituración con Et_2O produjo el compuesto del título (205 mg, 40%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 328 [M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,61 (m, 4H), 3,99 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 6

N-Acetil-*N*-(1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-3-il)acetamida

5 En un matraz de 100 ml en una atmósfera de argón se combinaron 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (2,47 g, 11,7 mmol), anhídrido acético (22,0 ml, 233 mmol) y DMAP (0,07 g, 0,58 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 5 horas, después de lo cual se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. El análisis por LCMS muestra una mezcla de 2 productos, bis- y tris- acetilados. La mezcla de reacción se concentró a sequedad. El residuo producido se cargó en seco en acetona sobre SiO₂ y se cromatografió sobre 90 g de SiO₂ (Analogix) usando un gradiente de EtOAc/Hexanos. El primer compuesto en eluir es el compuesto tris-acetilado deseado. Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título (2,84 g, 68%) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,31 (s, 6H), 2,70 (s, 3H), 7,67 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H).

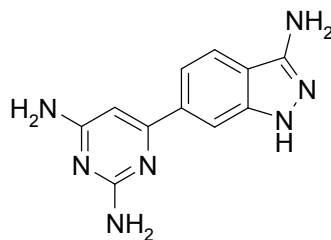
Intermedio 7

N-[6-(2,6-Diamino-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-il]acetamida

15 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron *N*-acetil-*N*-(1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-3-il)acetamida (0,25 g, 0,74 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,197 g, 0,776 mmol), acetato potásico (0,145 g, 1,48 mmol) y 1,4-dioxano (4,9 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el tubo se abrió y se añadieron 4-cloro-2,6-diaminopirimidina (0,12 g, 0,81 mmol), NaHCO₃ (0,248 g, 2,96 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol) y agua (1,64 ml). El tubo se volvió a cerrar herméticamente en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C y después durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con CH₃CN (15 ml) y se filtró a través de una capa de Celite503. El filtrado se concentró y el sólido de color pardo oscuro producido se sonicó en 20 ml de una mezcla 3:1 de agua y CH₃CN que contenían respectivamente TFA (1 ml). La solución producida que contenía la mayor parte del material se filtró a través de un lecho C18 de 300 mg. El filtrado se concentró hasta alcanzar 50% de su volumen y después se purificó en una RPHPLC Varian (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (83 mg) en forma de un sólido de color castaño claro. LC-MS (ES) *m/z* = 284 [M+H]⁺.

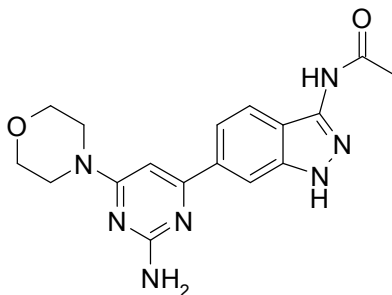
30

Ejemplo 5

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina

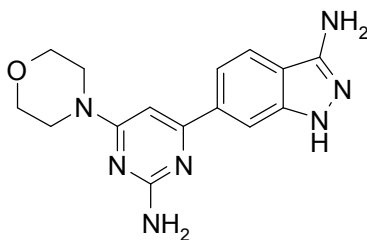
5 En un matraz de 100 ml en una atmósfera de argón se combinaron *N*-[6-(2,6-diamino-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-il]acetamida (0,083 g, 0,29 mmol) y HCl (0,28 ml, 9,4 mmol, 12 M) en CH₃OH (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 8 horas y después se enfrió a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se concentró y el sólido de color amarillo producido se disolvió en agua (3 ml). A la solución se le añadió NaOH (1 M) hasta que el valor del pH fue 12. El sólido precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C. El sólido (18 mg) se disolvió en DMSO caliente (0,5 ml) y se sonicó. El precipitado producido se filtró. Como la HPLC mostró que el material era puro sólo al 90%, se combinó todo (sólidos y filtrado) y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con NH₄OH al 0,1%) para producir el compuesto del título (7 mg, 10%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 242 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,37 (s, 2H), 5,93 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,31 (s, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 8

15 *N*-{6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-il}acetamida

20 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron *N*-acetil-*N*-(1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-3-il)acetamida (0,25 g, 0,74 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,197 g, 0,776 mmol) y acetato potásico (0,145 g, 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (4,9 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el tubo se abrió y se añadieron 4-cloro-6-(4-morfolinil)-2-pirimidinamina (0,175 g, 0,813 mmol), NaHCO₃ (0,25 g, 2,96 mmol), agua (1,64 ml) y PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol). El tubo se volvió a cerrar herméticamente en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₃CN (10 ml), se filtró a través de una capa de Celite503 y se concentró. El sólido de color pardo producido se disolvió en 10 ml de disolvente (30/70 de CH₃CN/H₂O con 0,25 ml de TFA) y la solución se filtró a través de un filtro de disco de 0,45 µm. La purificación en una RPHPLC Varian (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) produjo una sal TFA del compuesto del título (151 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 354 [M+H]⁺.

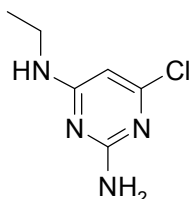
Ejemplo 6

30 6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

- 5 En un matraz de 100 ml en una atmósfera de argón se disolvió *N*-{6-[2-amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-il}acetamida (0,15 g, 0,26 mmol) en CH₃OH (10 ml). Se añadió HCl (0,69 ml, 8,3 mmol, 12 M) y la mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido se lavó con hexanos para producir una sal HCl del compuesto del título (75 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 312 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,73 (m, 4H), 3,89 (m, 4H), 6,98 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (m, 2H).

Intermedio 9

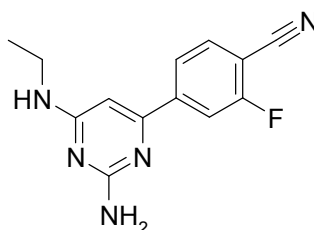
6-Cloro-*N*^t-etil-2,4-pirimidindiamina



- 10 En un matraz de 50 ml argón se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol) y etilamina (2,0 M en CH₃OH) (15,24 ml, 30,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido de color amarillo producido se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con agua. La capa orgánica se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (368 mg, 69%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 173 [M+H]⁺.

15 Intermedio 10

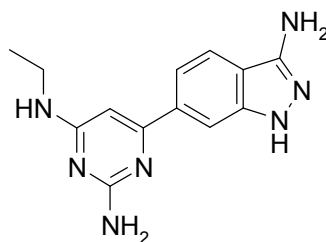
4-[2-Amino-6-(etilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo



- 20 En un tubo cerrado herméticamente de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno se añadieron ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,29 g, 1,74 mmol) y 6-cloro-*N*^t-etil-2,4-pirimidindiamina (0,30 g, 1,74 mmol) seguido de 1,4-dioxano (11,1 ml) y una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (2,8 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,10 g, 0,087 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró. El residuo producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido de color amarillo producido se disolvió en CH₃CN (5 ml con 5 gotas TFA). Se añadieron DMSO (3 gotas) y agua (0,5 ml) y la solución se purificó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta que la mayor parte del CH₃CN se retiró (~la mitad del volumen original). El precipitado producido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir una sal TFA del compuesto del título (164 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 258 [M+H]⁺.

30 Ejemplo 7

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^t-etil-2,4-pirimidindiamina

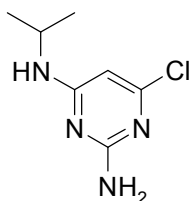


En un matraz de 25 ml en una atmósfera de argón se añadió 4-[2-amino-6-(etilamino)-4-pirimidinil]-2-

- 5 fluorobenzonitrilo (0,164 g, 0,442 mmol) seguido de EtOH (3,5 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (0,87 ml, 17,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 80°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró casi a sequedad. Se añadió agua (3 ml) (se formó un sólido de color naranja) seguido de CH₃CN (8 gotas) y la mezcla se sonicó. Se formó un precipitado de color amarillo claro. La suspensión se enfrió en un baño de hielo y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para producir el compuesto del título (82 mg, al 68%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 270 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,13 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,20 - 3,40 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,82 (s a, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 11,50 (s, 1 H).

Intermedio 11

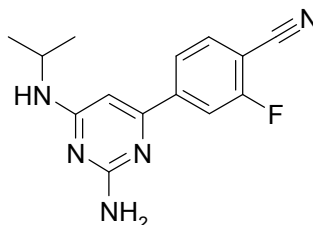
- 10 6-Cloro-*N*^t-(1-metiletil)-2,4-pirimidindiamina



- 15 En un tubo cerrado herméticamente de 25 ml en una atmósfera de argón se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol) e isopropilamina (0,78 ml, 9,15 mmol) en CH₃OH (15 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla producida se agitó durante una noche a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y el aceite de color naranja producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (453 mg, al 71%) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 187 [M+H]⁺.

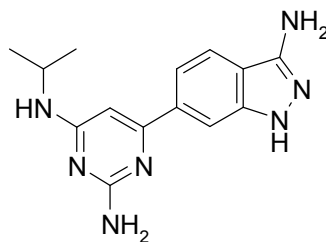
Intermedio 12

- 20 4-{2-Amino-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



- 25 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se añadieron ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,40 g, 2,43 mmol) y 6-cloro-*N*^t-(1-metiletil)-2,4-pirimidindiamina (0,45 g, 2,43 mmol) seguido de 1,4-dioxano (9,7 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,4 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,14 g, 0,12 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se decantó y se concentró. El aceite de color naranja producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Al aceite de color naranja producido se le añadieron agua (1 ml), CH₃CN (3 ml), DMSO (2 ml) y TFA (10 gotas). La mezcla se filtró a través de una fritada de 0,2 μm se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%).
- 30 Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron hasta que la mayor parte del CH₃CN se retiró. Precipitó un sólido de color blanco en el agua restante. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para producir una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (208 mg). LC-MS (ES) m/z = 272 [M+H]⁺.

Ejemplo 8

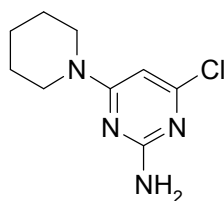
6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(1-metiletil)-2,4-pirimidindiamina

5 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente se combinaron 4-{2-amino-6-[(1-metiletil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (0,21 g, 0,54 mmol), hidrazina monohidrato (1,06 ml, 21,6 mmol) y EtOH (10 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La mezcla se concentró y al sólido producido se le añadió EtOH (2 ml) seguido de hexanos (15 ml). La mezcla se sonicó y se filtró. El sólido se lavó con hexanos para producir el compuesto del título (167 mg, 99%) en forma de un sólido de color blanquecino.

10 LC-MS (ES) $m/z = 284 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 4,12 (s a, 1H), 5,36 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,24 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,50 (s a, 1H).

Intermedio 13

4-Cloro-6-(1-piperidinil)-2-pirimidinamina

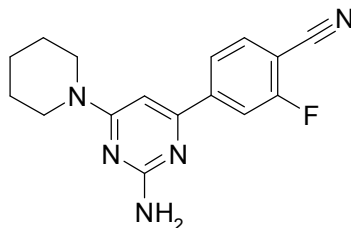


15 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol), piperidina (0,75 ml, 7,62 mmol) y CH₃OH (10 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (565 mg, 83%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 213 [M+H]^+$.

20

Intermedio 14

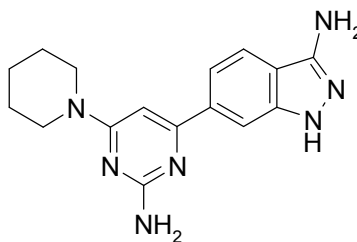
4-[2-Amino-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo



25 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4-cloro-6-(1-piperidinil)-2-pirimidinamina (0,57 g, 2,66 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,44 g, 2,66 mmol) seguido de 1,4-dioxano (10,6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,7 ml). La mezcla se desgasificó durante 5 minutos con argón. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,15 g, 0,13 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 horas a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la solución se decantó y se concentró. El residuo de color naranja producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El aceite de color naranja producido se disolvió en 90/10 de CHCl₃/EtOAc y se cromatografió en una columna de 90 g de SiO₂, usando 90/10/1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH como sistema disolvente. El análisis HPLC mostró una mezcla de 2 productos. La purificación en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) produjo una sal TFA del compuesto del título (286 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 298 [M+H]^+$.

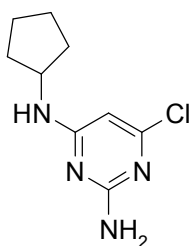
30

Ejemplo 9

6-[2-Amino-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

5 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4-[2-amino-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,106 g, 0,258 mmol), hidrazina monohidrato (0,51 ml, 10,3 mmol) y EtOH (5 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido producido se soncó en una mezcla de EtOH (1 ml) y agua (9 ml). La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para producir el compuesto del título (66 mg, 80%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 310 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,53 (m, 4H), 1,64 (m, 2H), 3,47 - 3,79 (m, 4H), 5,37 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,3, 1,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

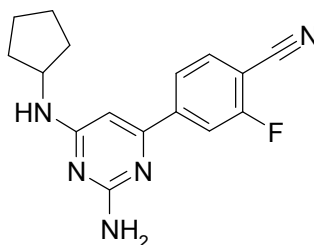
Intermedio 15

6-Cloro-*N*⁴-ciclopentil-2,4-pirimidindiamina

15 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol), ciclopentilamina (0,75 ml, 7,62 mmol) y CH₃OH (10 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 50°C. La reacción se concentró y el aceite producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (605 mg, 93%) en forma de un aceite de color naranja. LC-MS (ES) $m/z = 213 [M+H]^+$.

Intermedio 16

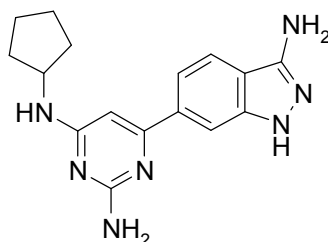
4-[2-Amino-6-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo



25 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*⁴-ciclopentil-2,4-pirimidindiamina (0,60 g, 2,82 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,51 g, 3,10 mmol) seguido de 1,4-dioxano (11,3 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,8 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,16 g, 0,14 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La solución se decantó y se concentró y el residuo producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) produjo una sal TFA del compuesto del título (476 mg, 39%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 298 [M+H]^+$.

30

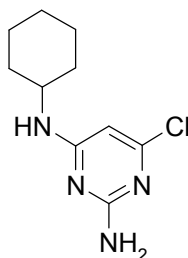
Ejemplo 10

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-ciclopentil-2,4-pirimidindiamina

5 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente se disolvió 4-[2-amino-6-(ciclopentilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,476 g, 1,16 mmol) en EtOH (10 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (1,14 ml, 23,1 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido de color amarillo producido se disolvió en EtOH (2 ml). Se añadió agua (8 ml) y la mezcla producida se sonicó durante 10 minutos. El precipitado blanco producido se filtró y se secó para producir el compuesto del título (177 mg, 47%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 310

10 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,38 - 1,61 (m, 4H), 1,61 - 1,78 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 4,22 (s a, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,97 (s a, 2H), 6,26 (s, 1H), 6,87 (s a, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 17

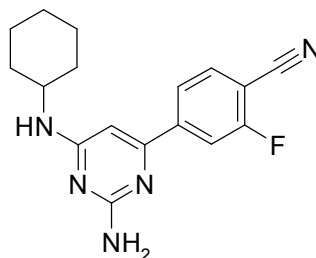
6-Cloro-*N*⁴-ciclohexil-2,4-pirimidindiamina

15 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol) y ciclohexilamina (0,87 ml, 7,62 mmol) y CH₃OH (10 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 2 días a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El aceite producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (750 mg, 99%) en forma de un aceite de color naranja. LC-MS (ES) m/z = 227 [M+H]⁺.

20

Intermedio 18

4-[2-Amino-6-(ciclohexilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

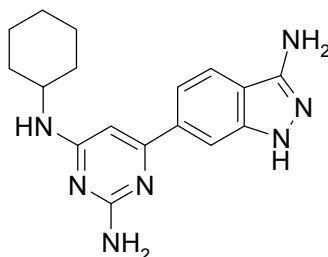


25 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*⁴-ciclohexil-2,4-pirimidindiamina (0,75 g, 3,31 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,546 g, 3,31 mmol) seguido de 1,4-dioxano (13,2 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (3,3 ml). La mezcla producida se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,19 g, 0,165 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se decantó y se concentró. El aceite de color naranja producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó

30

con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. Al sólido amarillo producido se le añadió CH_3CN (5 ml) y la mezcla se sonicó. La filtración del sólido y el lavado con la mínima cantidad de CH_3CN produjo el compuesto del título (387 mg, 36%) en forma de un sólido de color castaño claro. LC-MS (ES) $m/z = 312$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

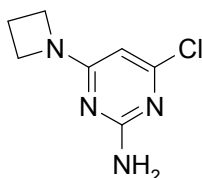
Ejemplo 11

5 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^t-ciclohexil-2,4-pirimidindiamina

En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente se combinaron 4-[2-amino-6-(ciclohexilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,39 g, 1,24 mmol), hidrazina monohidrato (1,2 ml, 24,9 mmol) y EtOH (10 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una capa de Celite503. El filtrado se concentró a sequedad. El sólido de color amarillo producido se diluyó con EtOH (2 ml) seguido de agua (8 ml). La mezcla se sonicó durante 10 minutos y después se filtró. Al sólido producido se le añadieron 5 ml de una mezcla 90/10 de CH_3CN y agua respectivamente. Se añadió TFA (0,5 ml) y después de 2 minutos, se observó una masa sólida. La mezcla se diluyó con CH_3CN (15 ml) y se filtró para producir una sal TFA del compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 324$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ¹H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,30 (m, 6H), 1,62 (m, 1H), 1,70 - 1,81 (m, 2H), 1,91 (m, 2H), 3,96 (s a, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,5, 1,4$ Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,66 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 11,87 (s, 1H), 11,94 (s a, 1H).

Intermedio 19

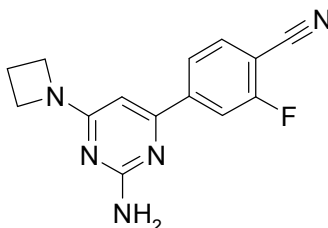
4-(1-Azetidinil)-6-cloro-2-pirimidinamina



En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol), azetidina (0,21 ml, 3,05 mmol) y trietilamina (1,06 ml, 7,62 mmol) en CH_3OH (10 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50°C. La reacción se concentró y el sólido producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (314 mg, 53%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 185$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 20

4-[2-Amino-6-(1-azetidil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

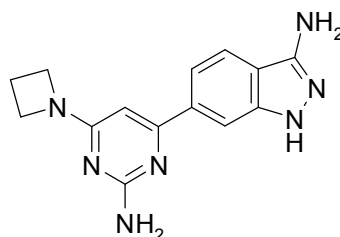


En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,28 g, 1,70 mmol) y 4-(1-azetidil)-6-cloro-2-pirimidinamina (0,314 g, 1,70 mmol) en 1,4-dioxano (6,8 ml) y NaHCO_3 acuoso saturado (1,7 ml). La mezcla producida se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,098 g, 0,085 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se

agitó durante una noche a 95°C. La reacción se concentró y el sólido producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Al sólido amarillo producido se le añadió CH₃CN (3 ml), agua (1 ml) y TFA (0,5 ml) y la mezcla se sonicó durante 2 minutos y después se concentró. El sólido se diluyó con CH₃CN (2 ml), se filtró y se lavó con CH₃CN (1 ml) y Et₂O (2 ml) para producir una sal TFA del compuesto del título (212 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 270 [M+H]⁺.

Ejemplo 12

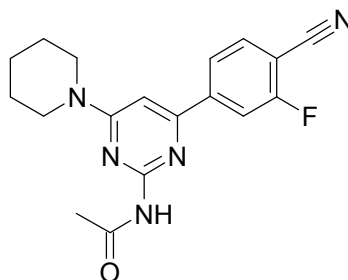
6-[2-Amino-6-(1-azetidil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente se combinaron 4-[2-amino-6-(1-azetidil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,21 g, 0,79 mmol), hidrazina monohidrato (0,77 ml, 15,8 mmol) y CH₃OH (10 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se concentró y el sólido de color amarillo producido se diluyó con EtOH (2 ml) y agua (5 ml). La mezcla se sonicó y el sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para producir el compuesto del título (99 mg, 43%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 282 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,33 (m, 2H), 4,02 (m, 4H), 5,38 (s, 2H), 6,13 (s a, 2H), 6,14 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 21

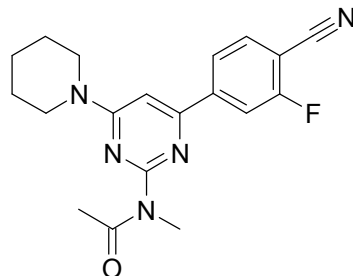
N-[4-(4-Ciano-3-fluorofenil)-6-(1-piperidinil)-2-pirimidinil]acetamida



En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4-[2-amino-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,18 g, 0,44 mmol) y anhídrido acético (5 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 95°C. Después de 16 horas, el análisis por LCMS indicó una mezcla 2:1 de productos bis:mono acetilados. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. A la mezcla en bruto producida (192 mg) se le añadió CH₃OH (10 ml) seguido de DMAP (0,046 g, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 30°C. Se añadió más cantidad de DMAP (30 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas más. La reacción se concentró y el aceite producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (150 mg, algo de DMAP está presente) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 340

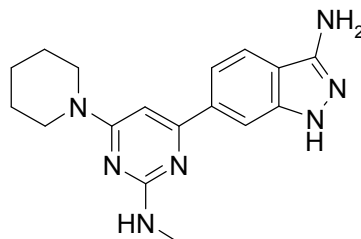
[M+H]⁺.

Intermedio 22

N-[4-(4-Ciano-3-fluorofenil)-6-(1-piperidinil)-2-pirimidinil]-*N*-metilacetamida

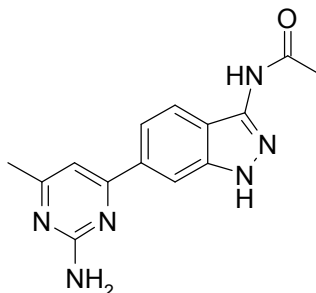
- 5 A *N*-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(1-piperidinil)-2-pirimidinil]acetamida (0,15 g, 0,44 mmol) en DMF (4,4 ml) se le añadió carbonato de cesio (0,16 g, 0,49 mmol) seguido de yoduro de metilo (0,03 ml, 0,49 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron más carbonato de cesio (300 mg) y yoduro de metilo (0,03 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se filtró a través de una frita 0,2 μm y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las
- 10 fracciones que contenían el compuesto del título y el compuesto del título acetilado se combinaron y se concentraron, proporcionando una sal TFA de los dos compuestos en forma de un sólido de color blanco (39 mg). LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 13

6-[2-(Metilamino)-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

- 15 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente se combinaron *N*-[4-(4-ciano-3-fluorofenil)-6-(1-piperidinil)-2-pirimidinil]-*N*-metilacetamida (0,04 g, 0,11 mmol) e hidrazina monohidrato (0,11 ml, 2,21 mmol) en EtOH (10 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El aceite producido se disolvió en EtOH (3 ml) seguido de la adición de agua
- 20 (6 ml). Ya que no se observó ningún sólido (se formó un aceite de color amarillo), la mezcla se concentró a sequedad. El aceite producido se diluyó con CH₃CN (2 ml) y se sonicó. El sólido de color amarillo producido se filtró, se lavó con CH₃CN (1 ml) y se secó para producir el compuesto del título (18 mg, 48%). LC-MS (ES) m/z = 324 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,60 (m, 4H), 1,68 (m, 2H), 2,92 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,84 (s a, 4H), 5,54 (s a, 2H), 6,81 (s a, 1H), 7,21 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,76 (s a, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 11,83 (s a, 1H).

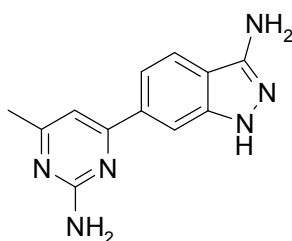
25 Intermedio 23

N-[6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-il]acetamidaEn de un matraz de 25 ml en una atmósfera de argón se combinaron *N*-acetil-*N*-(1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-3-

il)acetamida (0,25 g, 0,74 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,197 g, 0,78 mmol) y acetato potásico (0,145 g, 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (4,9 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el tubo se abrió. Se añadieron 4-cloro-6-metil-2-pirimidinamina (0,117 g, 0,813 mmol), bicarbonato sódico (0,25 g, 2,96 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol) y agua (1,64 ml), el tubo se volvió a cerrar herméticamente en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH₃CN (15 ml), se filtró a través de una capa de Celite503 y se concentró. Al sólido de color pardo resultante se le añadieron una mezcla 70/30 de agua/CH₃CN (12 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla producida se filtró a través de un disco de filtro de 0,45 μm y se inyectaron en una RPHPLC Varian (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron (el material se cargó en el rotavapor y se perdió una cantidad significativa del material) para producir una sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (21 mg). LC-MS (ES) m/z = 283 [M+H]⁺.

Ejemplo 14

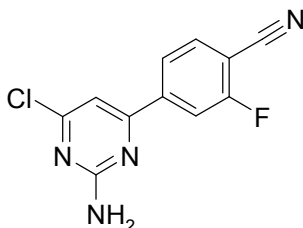
15 6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-amina



En un matraz de 100 ml en una atmósfera de argón se disolvió N-[6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-il]acetamida (0,021 g, 0,074 mmol) en CH₃OH (5 ml). Se añadió HCl (2,26 μl, 0,074 mmol) y la solución se agitó durante 8 horas a 60°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. El precipitado producido se filtró y se lavó con la cantidad mínima de CH₃OH para producir una sal HCl del compuesto del título (6 mg, 26%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 241 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 2,51 (s, 3H {se asume que está escondido debajo del pico de DMSO}), 7,59 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 12,72 (s a, 1H).

Intermedio 24

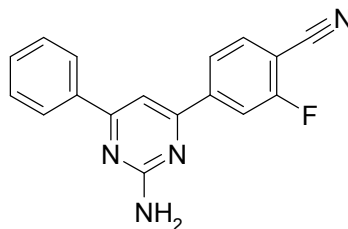
25 4-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo



En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,50 g, 3,03 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,497 g, 3,03 mmol), NaHCO₃ acuoso saturado (4,04 ml) y 1,4-dioxano (16,2 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,175 g, 0,152 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de un lecho de celite503 y se concentró. La brea de color naranja producida se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido de color naranja producido se sonicó en CHCl₃ (50 ml) durante 2 minutos. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con CHCl₃ y el filtrado se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (40 g) del residuo producido (gradiente: de CHCl₃ al 100% a EtOAc al 5%/CHCl₃) produjo el compuesto del título (267 mg, 32%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 249 [M+H]⁺.

Intermedio 25

4-(2-Amino-6-fenil-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo

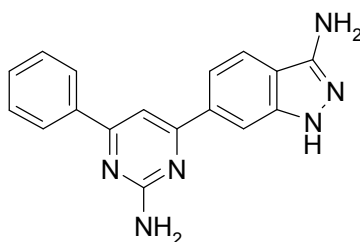


5 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron 4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (0,196 g, 0,788 mmol) y ácido fenilborónico (0,096 g, 0,79 mmol) en 1,4-dioxano (5,0 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1,3 ml) y la mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,046 g, 0,04 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se concentró a sequedad. El sólido producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La purificación de los sólidos resultantes en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) produjo una sal TFA del compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 291 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 15

6-(2-Amino-6-fenil-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-amina



15 En un tubo cerrado herméticamente de 25 ml en una atmósfera de argón se añadieron 4-(2-amino-6-fenil-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (0,052 g, 0,18 mmol) y EtOH (5 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (0,35 ml, 7,17 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido producido se sonicó en una mezcla de EtOH (1 ml) y agua (10 ml), se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío a 40°C para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (44 mg, 77%). LC-MS (ES) m/z = 303 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,43 (s, 2H), 6,74 (s, 2H), 7,46 - 7,59 (m, 3H), 7,69 - 7,84 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,23 (m, 2H), 11,63 (s, 1 H).

20

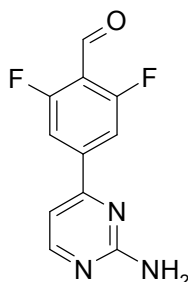
Procedimiento General A:

25 Una solución de ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico y la cloro-pirimidina (1 equiv.) en una mezcla de 1,4-dioxano/NaHCO₃ acuoso saturado (4:1 ratio) se desgasificó con nitrógeno durante ~20 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,05 equiv.) y la solución resultante de color amarillo se agitó a 100°C hasta que se consumieron los materiales de partida tal como se determinó mediante análisis por LCMS o HPLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar un sólido. El tratamiento a partir de aquí varía de acuerdo con el compuesto.

30

Intermedio 26

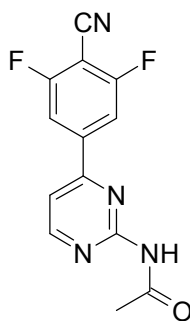
4-(2-Amino-4-pirimidinil)-2,6-difluorobenzaldehído



- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando: ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (4,93 g, 26,5 mmol) y 4-cloro-2-pirimidinamina (3,44 g, 26,5 mmol). La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a THF al 10%/CHCl₃ al 90%) produjo el compuesto del título (5,69 g, 75%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 236 [M+H]⁺.

Intermedio 27

N-[4-(4-Ciano-3,5-difluorofenil)-2-pirimidinil]acetamida

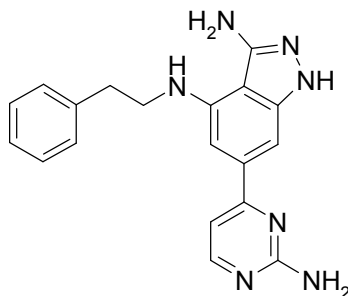


- 10 A una suspensión de 4-(2-amino-4-pirimidinil)-2,6-difluorobenzaldehído (5,69 g, 24,2 mmol) en EtOH (50 ml) y agua (150 ml) se le añadieron carbonato sódico (2,82, 26,6 mmol) y hidrocloreto de hidroxilamina (1,85 g, 26,6 mmol) y la mezcla producida se agitó a 100°C hasta que se consumió el material de partida tal como se determinó por LCMS (~2 horas). La mezcla de reacción se concentró y el sólido de color castaño producido se lavó con agua y se filtró.
- 15 Los lavados acuosos se extrajeron con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El extracto orgánico concentrado y la torta de filtro se combinaron y se suspendieron en anhídrido acético (usado como disolvente, ~150 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C hasta que el intermedio de oxima se convirtió completamente en el nitrilo (~5 días). La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con EtOH y el sólido producido se trituró en CH₃OH para producir el compuesto del título (2,4 g, 36%) en forma de un sólido arenoso de color castaño.
- 20 El filtrado se trató con NaHCO₃ acuoso saturado y K₂CO₃ y la solución básica se agitó durante una noche a temperatura ambiente, convirtiendo el subproducto de bis-acetilo en el compuesto del título. La solución básica se filtró y el filtrado se concentró. El sólido producido se trituró en CH₃OH y se lavó con agua para producir el compuesto del título (1,05 g, 16%) en forma de un sólido arenoso de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 275 [M+H]⁺.

Procedimiento General B:

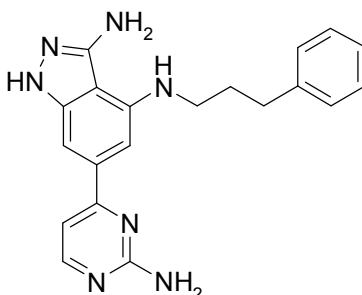
- 25 A una suspensión del difluoro-nitrilo apropiado en tetrahidrofurano (THF) o 1,4-dioxanos se le añadieron la amina apropiada (1,1 equiv.) y base de Hunig (1,1 equiv.) La mezcla producida se agitó a 85-90°C hasta que se consumió el material de partida tal como se determinó por HPLC o LCMS (~12 horas). Se añadió hidrazina monohidrato (50 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 85-90°C hasta que el intermedio se consumió tal como se determinó por análisis por LCMS o HPLC (~12 horas). La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El tratamiento a partir de aquí varía de acuerdo con el compuesto.
- 30

Ejemplo 16

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina

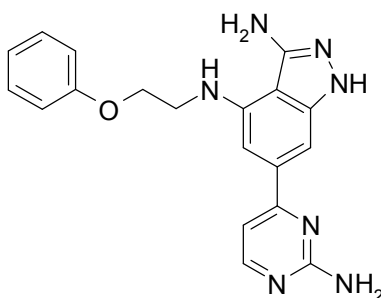
5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,37 mmol), (2-feniletil)amina (0,059 ml, 0,47 mmol) y tetrahidrofurano (THF) (3 ml). El residuo se secó y se cargó en una columna de 12 g de SiO₂ eluyendo con CHCl₃ al 100% a 90:10:1 de CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH. Las fracciones transparentes se concentraron para producir el compuesto del título (43 mg, 29%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 346 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,56 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 6,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,34 (s, 2H), 8,27 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H).

Ejemplo 17

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-1*H*-indazol-3,4-diamina

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,30 g, 1,09 mmol), 3-fenil-1-propanamina (0,17 ml, 1,20 mmol) y 1,4-dioxano (5 ml). El residuo se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexanos. El precipitado se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (0,14 g, 36%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 360 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,07 - 2,13 (m, 2H), 2,82 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,03 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,25 - 7,30 (m, 4H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H). NOTA: Se supone que los protones de NHCH₂ están escondidos bajo el pico residual del disolvente.

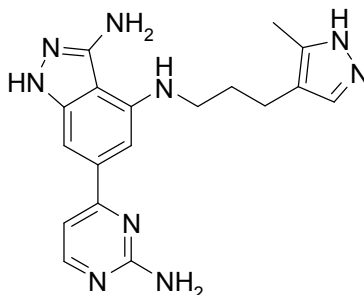
Ejemplo 18

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[2-(feniloxi)etil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,365 mmol), 2-(feniloxi)etanamina (0,053 ml, 0,40 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El sólido se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexanos (los hexanos suficientes para que la solución empezara a volverse turbia). El precipitado se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (57 mg, 43%) en

forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 362 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 3,72 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,31 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 3H), 8,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H).

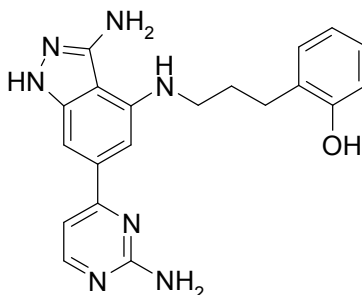
Ejemplo 19

5 6-(2-Amino-4-pirimidinil)- N^4 -[3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)propil]-1H-indazol-3,4-diamina

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,365 mmol), 3-(5-metil-1H-pirazol-4-il)-1-propanamina (0,056 g, 0,40 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El residuo se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexanos (los hexanos suficientes para que la solución empezara a volverse turbia). El precipitado se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (47 mg, 36%) en forma de un sólido oscuro de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 364 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, THF): δ 1,92 - 2,00 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,57 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,24-3,35 (m, 3H), 4,37 (s a, 2H), 5,28 (s a, 1H), 6,06 (s a, 2H), 6,71 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 8,17 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 10,79 (s a, 1H).

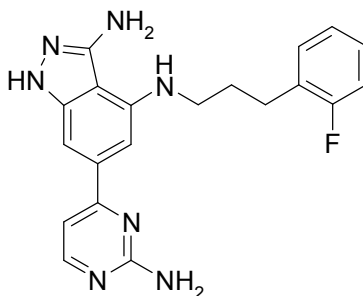
15 Ejemplo 20

2-(3-[[3-Amino-6-(2-amino-4-pirimidinil)-1H-indazol-4-il]amino]propil)fenol



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,365 mmol), 2-(3-aminopropil)fenol (0,061 g, 0,40 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El residuo se disolvió en 2:1 de $CHCl_3$:acetona (3 ml) y se inyectó en una columna de 12 g de SiO_2 eluyendo con $CHCl_3$ al 100% a 80:20:2 de $CHCl_3$: CH_3OH : NH_4OH . Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron. El sólido de color amarillo producido se disolvió en CH_3OH (1 ml) y se inyectó en un cromatógrafo Gilson RPHPLC (CH_3CN/H_2O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (28 mg, 13%) en forma de un sólido de color naranja. LC-MS (ES) $m/z = 376 [M+H]^+$.
 25 1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 2,03 - 2,10 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 6,74 - 6,81 (m, 3H), 7,00 - 7,07 (m, 1H), 7,12 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 8,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H).

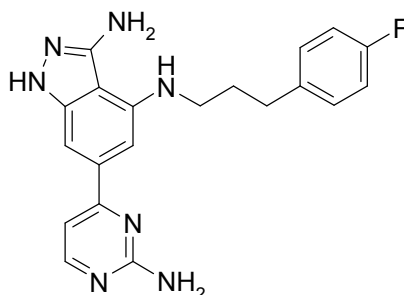
Ejemplo 21

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(2-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,150 g, 0,547 mmol), 3-(2-fluorofenil)-1-propanamina (0,114 g, 0,602 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El sólido se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexanos. El precipitado se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (86 mg, 42%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) $m/z = 378 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,98 (m, 2H), 2,78 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,21 - 3,28 (m, 2H), 5,11 (s, 2H), 5,63 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,56 (s, 2H), 6,97 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,13 - 7,20 (m, 3H,) 7,24 - 7,30 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 8,25 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 11,49 (s, 1H).

10

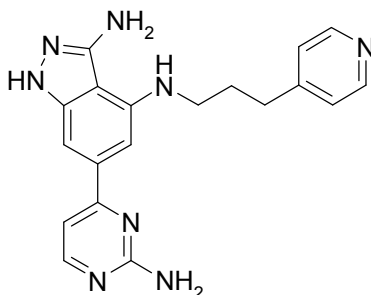
Ejemplo 22

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(4-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

15 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,150 g, 0,547 mmol), 3-(4-fluorofenil)-1-propanamina (0,092 g, 0,602 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El sólido se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexano. El precipitado se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (109 mg, 53%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) $m/z = 378 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,95 - 2,01 (m, 2H), 2,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,18 - 3,25 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,60 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,97 (d, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,09 - 7,16 (m, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,28 - 7,34 (m, 2H), 8,25 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 11,49 (s, 1H).

20

Ejemplo 23

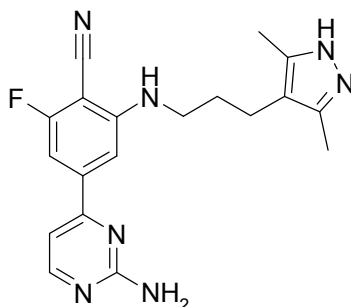
6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(4-piridinil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,365 mmol), 3-(4-piridinil)-1-propanamina (0,138 g, 0,802 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El residuo se disolvió en 2:1 de CHCl₃:acetona y se inyectó en una columna de 12 g de SiO₂ eluyendo con CHCl₃ al 100% a 90:10:1 de CHCl₃:MeOH:NH₄OH. Las fracciones que contenían el producto deseado se

concentraron y el sólido producido se disolvió en CH₃OH y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (15 mg, 6%) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS (ES) m/z = 361 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,23 - 2,30 (m, 2H), 3,15 - 3,21 (m, 2H), 3,52 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,53 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 8,34 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 6,6 Hz, 2H).

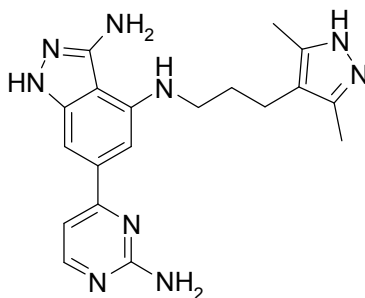
Intermedio 28

4-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-[[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)propil]amino]-6-fluorobenzonitrilo



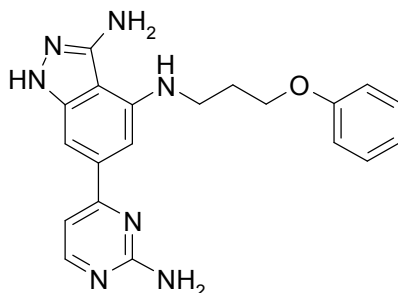
A *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,365 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se le añadieron base de Hunig (0,07 ml, 0,40 mmol) y 3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)-1-propanamina (0,061 g, 0,40 mmol). La mezcla producida se agitó a 90°C hasta que se consumió el material de partida tal como se determinó por LCMS (~12 horas). La mezcla de reacción se vertió en EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se concentraron. El residuo de color amarillo producido se disolvió en DMSO (1 ml) y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (38 mg, 18%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 24

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

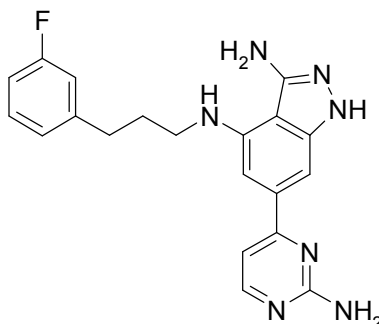
A una solución de 4-(2-amino-4-pirimidinil)-2-[[3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil]amino]-6-fluorobenzonitrilo (22 mg, 0,037 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1 ml). La solución producida se agitó a 90°C hasta que se consumió el material de partida tal como se determinó por LCMS (~12 horas). La mezcla de reacción se concentró y el sólido de color amarillo producido se disolvió en EtOH y se precipitó con hexanos. El filtrado se decantó para producir el compuesto del título (5 mg, 32%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 378 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,91 - 1,98 (m, 2H), 2,16 - 2,23 (s, 6H), 2,59 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 - 3,31 (m, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,04 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 8,27 (d, J = 5,30 Hz, 1H).

Ejemplo 25

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(feniloxi)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

- 5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,150 g, 0,547 mmol), fenoxipropilamina (0,113 g, 0,602 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El residuo se disolvió en una solución de CH₃OH:DMSO y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (52 mg, 14%) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS (ES) *m/z* = 376 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,23 (m, 2H), 3,61 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,15 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H), 6,88 - 6,95 (m, 3H), 7,21 - 7,28 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H). Debe apreciarse que el protón de la "enamina" es intercambiable y no está presente en la RMN.

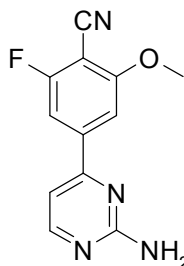
Ejemplo 26

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*⁴-[3-(3-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina

- 15 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,365 mmol), 3-(3-fluorofenil)-1-propanamina (0,069 g, 0,365 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El sólido se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexanos. El precipitado se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (44 mg, 29%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 378 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,00 (m, 2H), 2,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 5,61 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 6,98 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,99 - 7,06 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 29

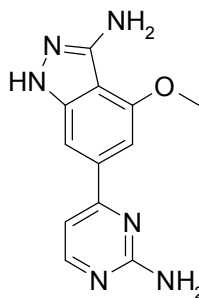
4-(2-Amino-4-pirimidinil)-2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo



- 25 A una suspensión de 4-(2-amino-4-pirimidinil)-2,6-difluorobenzaldehído (5,37 g, 22,8 mmol) en una mezcla de EtOH y agua se le añadieron carbonato sódico (2,66 g, 25,1 mmol) y hidrocloreto de hidroxilamina (1,75 g, 25,1 mmol). La mezcla producida se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida (~2 horas). La reacción se dejó

enfriar a temperatura ambiente y la oxima insoluble se filtró. El filtrado se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se concentró. El sólido de color gris producido se combinó con el precipitado de oxima y se trató con exceso de anhídrido acético (disolvente). La mezcla de reacción se agitó a 100°C hasta que se confirmó por LCMS la conversión completa en el nitrilo deseado (~5 días). La mezcla se concentró y el sólido de color pardo oscuro producido se co-evaporó con EtOH para retirar el exceso de anhídrido acético. El sólido de color pardo oscuro se trituró en CH₃OH para producir *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-pirimidinil]acetamida (2,44 g 39%) en forma de un sólido de color castaño. El filtrado se trató con bicarbonato sódico acuoso y K₂CO₃ en CH₃OH y la mezcla producida se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El CH₃OH se evaporó y el sólido de color castaño producido se disolvió en EtOAc y agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el sólido de color castaño producido se trituró en CH₃OH para producir el compuesto del título (0,60 g, 11%). LC-MS (ES) *m/z* = 245 [M+H]⁺.

Ejemplo 27

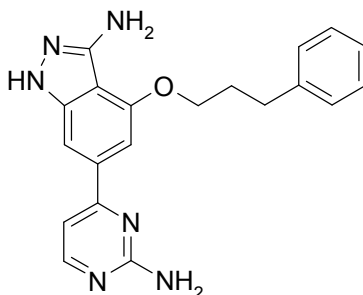
6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina

A una suspensión de 4-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo (0,20 g, 0,82 mmol) en THF (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,3 ml) y la mezcla producida se agitó a 90°C hasta que se consumió el material de partida tal como se determinó por LCMS (~12 horas). La mezcla de reacción se concentró para producir el compuesto del título (102 mg, 49%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 257 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,94 (s, 3H), 5,06 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 11,67 (s a, 1H).

Procedimiento General C:

A una solución de *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida en DMF (3 ml) se le añadió hidruro sódico (1,5 equiv.). A la solución básica se le añadió gota a gota una solución del alcohol apropiado (1 equiv.) e hidruro sódico (1 equiv.) en DMF (3 ml). El vial que contenía la solución de alcóxido se aclaró con más DMF (1 ml). Cuando se consideró que la reacción había terminado (HPLC, ~1 hora), la mezcla de reacción se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado. Después de un periodo de reposo de ~10-15 minutos, el precipitado formado se recogió por filtración al vacío. Al sólido producido en EtOH se le añadió hidrazina monohidrato (50 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 90°C. La reacción se vertió en EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron. El tratamiento a partir de aquí varía de acuerdo con el compuesto.

Ejemplo 28

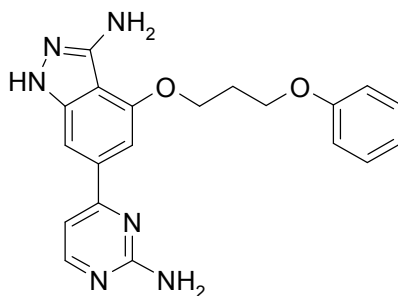
6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[(3-fenilpropil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina

El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General C usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,37 mmol) y 3-fenil-propan-1-ol (0,044 ml, 0,33 mmol). El residuo se disolvió en una mezcla 2:1 de CHCl₃:acetona (3 ml) y se inyectó en una columna de 12 g de SiO₂ eluyendo con CHCl₃ al 100% a 90:10:1 de CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH. Las fracciones que contenían el producto deseado se concentraron y el residuo producido se disolvió en una mezcla de CH₃OH y DMSO (volumen total ~0,7 ml). La solución se inyectó en una

RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (15 mg, 7%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 361 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,23 - 2,31 (m, 2H), 2,89 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 4,28 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,22 - 7,30 (m, 5H), 7,52 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 8,31 (d, J = 6,8 Hz, 1H).

5 Ejemplo 29

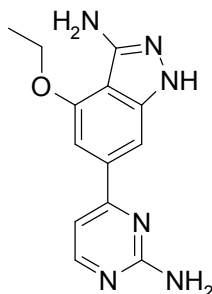
6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[[3-(feniloxi)propil]oxi]-1H-indazol-3-amina



10 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General C usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,15 g, 0,55 mmol) y 3-(feniloxi)-1-propanol (0,070 ml, 0,49 mmol). El residuo de color castaño se disolvió en EtOH caliente y se precipitó con hexanos. El precipitado se recogió por filtración al vacío. El sólido producido se disolvió en DMSO y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (36 mg, 10%) en forma de un sólido de color dorado. LC-MS (ES) m/z = 377 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,33 (m, 2H), 4,22 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,36 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,93 - 6,99 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,8 Hz, 1H). NOTA: los dos grupos de protones amino son probablemente demasiado anchos para verse.

15 Ejemplo 30

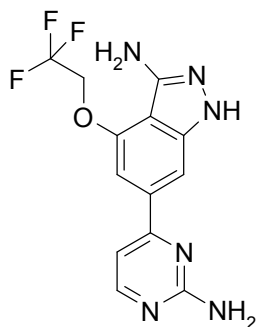
6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(etiloxi)-1H-indazol-3-amina



20 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General C usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,15 g, 0,55 mmol) y EtOH (0,032 ml, 0,55 mmol). El sólido de color castaño claro se disolvió en DMSO (1 ml) y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (14 mg, 5%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 271 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,58 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 4,38 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,58 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

25

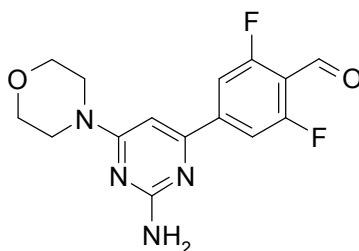
Ejemplo 31

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General C usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,15 g, 0,55 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (0,04 ml, 0,55 mmol). El sólido de color amarillo se disolvió en DMSO (1 ml) y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (38 mg, 13%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 325 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 7,35 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H). NOTA: Se supone que los protones -OCH₂CF₃ están escondidos bajo el pico de agua.

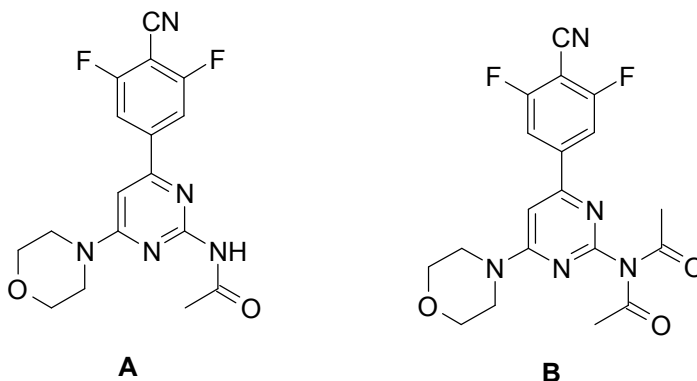
Intermedio 30

4-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzaldehído



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando: ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (2,17 g, 11,7 mmol) y 4-cloro-6-(4-morfolinil)-2-pirimidinamina (2,50 g, 11,7 mmol). El sólido se cargó en seco en 10 g de SiO₂. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ eluyendo con CHCl₃ al 100% a 90:10 de CHCl₃:CH₃OH produjo el compuesto del título (2,55 g, 51%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 321 [M+H]⁺.

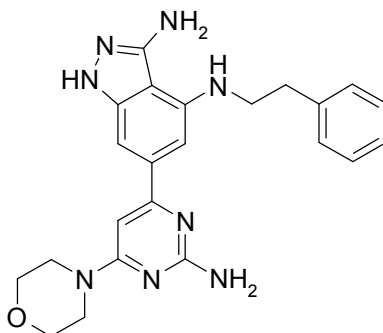
Intermedio 31

20 (A) *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-(4-morfolinil)-2-pirimidinil]acetamida(B) *N*-acetil-*N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-(4-morfolinil)-2-pirimidinil]acetamida

A una suspensión de 4-[2-amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzaldehído (2,55 g, 7,96 mmol) en

THF/EtOH/agua se le añadieron carbonato sódico (0,93 g, 8,8 mmol) y hidrocloreuro de hidroxilamina (0,61 g, 8,8 mmol) y la mezcla producida se agitó a 100°C hasta que se consumió el material de partida (~2 horas). La mezcla de reacción se concentró y el sólido de color amarillo producido se disolvió en una mezcla de EtOAc y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para producir un residuo. El precipitado que se formó en la capa acuosa también se recogió por filtración al vacío. Los residuos combinados se trataron con anhídrido acético (usado como disolvente) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C hasta que la oxima se convirtió completamente en el nitrilo según se determinó mediante análisis por LCMS (~5 días). La mezcla de reacción se diluyó con EtOH, se concentró y se co-evaporó con EtOH (tres veces) para producir un sólido de color castaño anaranjado. El sólido se trituró en CH₃OH y se filtró para producir una mezcla de los compuestos del título (2,4 g). **(A)** LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺. **(B)** LC-MS (ES) m/z = 402 [M+H]⁺.

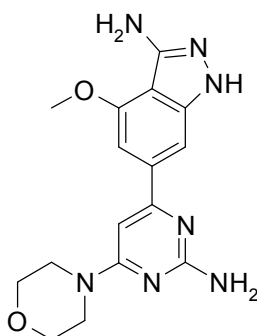
Ejemplo 32

6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-N⁴-(2-feniletil)-1H-indazol-3,4-diamina

El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: Intermedio 31 (0,15 g) y (2-feniletil)amina (0,066 ml, 0,52 mmol) en 1,4-dioxanos (3 ml). El residuo se disolvió en EtOH (1,1 ml). Parte de la solución (0,6 ml) se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) y las fracciones apropiadas se concentraron para producir el producto impuro. El sólido de color amarillo se recrystalizó en EtOH para producir una sal TFA del compuesto del título (42 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 431 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,07 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,58 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,73-3,85 (m, 4H), 3,93 (s a, 4H), 6,30 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,94 (s, 1H) 7,15-7,51 (m, 5H).

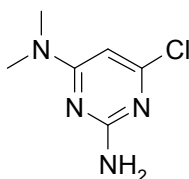
Ejemplo 33

6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



A una solución del Intermedio 31 (0,15 g) en DMF (3 ml) se le añadió hidruro sódico (0,22 g, 0,56 mmol, dispersión al 60% en de aceite), seguido de la adición gota a gota de una solución de metóxido sódico (0,085 ml, 0,374 mmol, al 25% en peso en CH₃OH) en DMF (3 ml). El vial que contenía la solución de metóxido sódico se aclaró con DMF (1 ml) y la mezcla producida se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se consumió el material de partida (~ 1 hora). La mezcla se vertió en NH₄Cl acuoso saturado y el sólido producido se filtró. Al sólido se le añadió EtOH seguido de hidrazina monohidrato (0,59 ml) y la mezcla producida se agitó durante una noche a 90°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró hasta obtener un sólido de color amarillo. El sólido se disolvió en DMSO y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (14 mg, 6%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,81 (m, 6H), 4,05 (s a, 2H), 4,11 (s, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,85 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H).

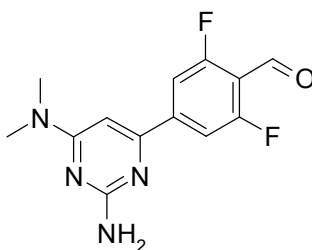
Intermedio 32

6-Cloro-*N,N*-dimetil-2,4-pirimidindiamina

- 5 A una solución de 4,6-dicloropirimidinamina (2,0 g, 12,2 mmol) en acetonitrilo se le añadieron base de Hunig (2,34 ml, 13,4 mmol) y dimetilamina (6,7 ml, 13,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 50°C. La mezcla se vertió en CH₂Cl₂ y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para producir el compuesto del título (2,2 g, 94%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 173, 175 [M+H]⁺.

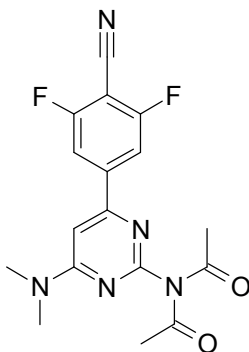
Intermedio 33

4-[2-Amino-6-(dimetilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzaldehído



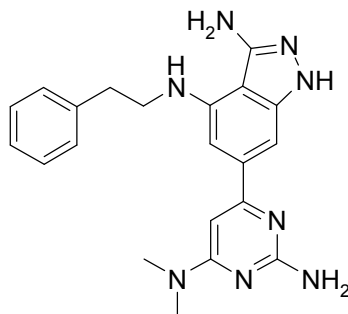
- 10 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando: ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (2,37 g, 12,8 mmol) y 6-cloro-*N,N*-dimetil-2,4-pirimidindiamina (2,2 g, 12,8 mmol). El sólido se disolvió en EtOAc y se precipitó con hexanos. El sólido producido se recogió por filtración al vacío para producir el compuesto del título (2,82 g, 80%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 279 [M+H]⁺.

15 Intermedio 34

N-acetil-*N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-(dimetilamino)-2-pirimidinil]acetamida

- 20 A una solución de 4-[2-amino-6-(dimetilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzaldehído (2,86 g, 10,3 mmol) en una mezcla de EtOH y agua se le añadieron carbonato sódico (1,2 g, 11,3 mmol) y hidrocloreuro de hidroxilamina (0,79 g, 11,3 mmol). La mezcla producida se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida (~2 horas). La mezcla se concentró y el sólido de color gris producido se lavó con agua. El filtrado se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se combinó con el sólido de color gris y se concentró. El residuo producido se trató con exceso de anhídrido acético (disolvente) y la mezcla de reacción se agitó a 100°C hasta que el análisis por LCMS confirmó la conversión completa en el nitrilo deseado (~5 días). La mezcla de reacción se concentró y el sólido de color castaño
- 25 oscuro producido se trituró en CH₃OH para producir el compuesto del título (0,624 g, 17%) en forma de un sólido de color gris. LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺. LCMS (M+1) = 360 m/z.

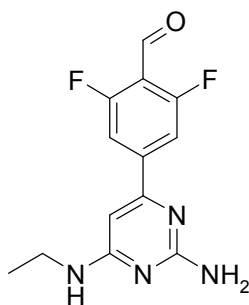
Ejemplo 34

6-[2-Amino-6-(dimetilamino)-4-pirimidinil]-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-acetil-*N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-(dimetilamino)-2-pirimidinil]acetamida (0,145 g, 0,404 mmol), (2-feniletil)amina (0,056 ml, 0,44 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). NOTA: El tratamiento con EtOAc/agua no fue necesario para este proceso. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. El precipitado se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (70 mg, 40%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) $m/z = 389 [M+H]^+$.
 10 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,99 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,06 (s, 6H), 3,38 - 3,46 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 5,63 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,19 - 7,26 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 11,38 (s, 1H).

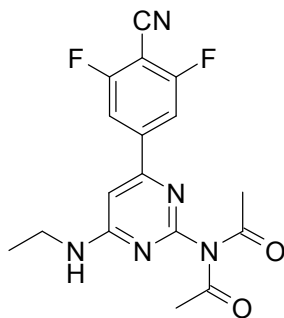
Intermedio 35

4-[2-Amino-6-(etilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzaldehído



15 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General A usando: ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (2,54 g, 13,7 mmol) y 6-cloro-*N*⁴-etil-2,4-pirimidindiamina (2,36 g, 13,7 mmol). El sólido se trituro en EtOAc y se filtró para producir el compuesto del título (1,63 g, 43%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 279 [M+H]^+$.

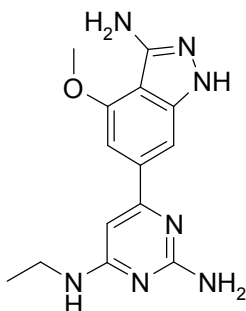
Intermedio 36

N-Acetil-*N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-(etilamino)-2-pirimidinil]acetamida

20 A una solución de 4-[2-amino-6-(etilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzaldehído (1,57 g, 5,64 mmol) en EtOH/agua se le añadieron carbonato sódico (0,66 g, 6,21 mmol) y hidrócloruro de hidroxilamina (0,431 g, 6,21 mmol). La mezcla producida se calentó a reflujo hasta que se consumió el material de partida. La mezcla de reacción se concentró hasta obtener un sólido oscuro. El sólido se lavó con agua y los lavados acuosos se extrajeron con EtOAc. El sólido y las extracciones con EtOAc se combinaron para producir un sólido oscuro. El sólido se trató con
 25

anhídrido acético (exceso) y se agitó a 100°C hasta que la oxima se convirtió en el nitrilo (~5 días). La mezcla de reacción se concentró y se co-evaporó con EtOH. El sólido oscuro producido se trituró en CH₃OH para producir el compuesto del título (0,2 g, 10%) en forma de un sólido de color pardo oscuro. LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺.

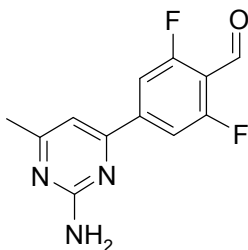
Ejemplo 35

5 6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-*N*^t-etil-2,4-pirimidindiamina

10 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General C usando: *N*-acetil-*N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-(etilamino)-2-pirimidinil]acetamida (0,10 g, 0,28 mmol) y metóxido sódico (0,064 ml, 0,28 mmol, al 25% en peso en CH₃OH). NOTA: El tratamiento con EtOAc/agua se omitió para este proceso. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en DMSO y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (8 mg, 5%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 300 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,28 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 3,57 (c, *J* = 7,33 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H).

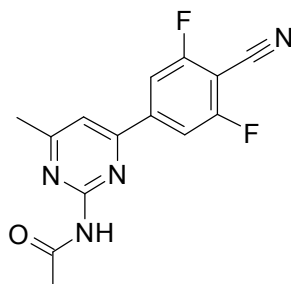
15 Intermedio 37

4-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-2,6-difluorobenzaldehído



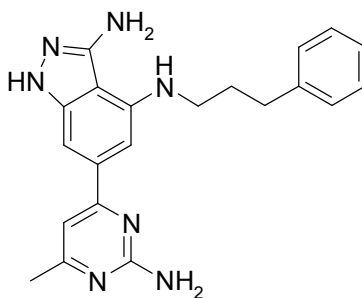
20 A ácido (3,5-difluoro-4-formilfenil)borónico (5,0 g, 26,9 mmol) y 4-cloro-6-metil-2-pirimidinamina (3,86 g, 26,9 mmol) se les añadieron 1,4-dioxano (100 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (40 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (1,0 g, 0,87 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se filtró. El sólido se lavó con agua y EtOAc para proporcionar un sólido de color amarillo pálido (2,4 g). Los filtrados combinados se vertieron en un embudo de decantación. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo producido se cromatografió sobre una columna de SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a 90:10:1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH). La carga del material en la columna fue complicada debido a las pobres propiedades de solubilidad del residuo. Se usó dioxano caliente para ayudar a disolver el residuo. Parte del material co-eluyó con la primera parte del disolvente. Todas las fracciones que contenían el producto (incluyendo las que coeluyeron con el frente de disolvente) se combinaron, se concentraron y se trituraron en una mezcla ~1:1 de EtOAc y hexanos para proporcionar el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (1,6 g). Este material se combinó con el sólido de color amarillo pálido obtenido a partir de la filtración inicial y se usó sin purificación adicional. LC-MS (ES) m/z = 250 [M+H]⁺.

Intermedio 38

N-[4-(4-Ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida

5 A 4-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-2,6-difluorobenzaldehído (4,0 g, 16,1 mmol) en agua (150 ml) y EtOH (50 ml) se le añadieron hidrocloreto de hidroxilamina (1,23 g, 17,7 mmol) y carbonato sódico (1,87 g, 17,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a 100°C. La mezcla de reacción se filtró y el sólido se lavó con agua. El filtrado combinado se extrajo con EtOAc y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido producido se combinó con el sólido obtenido después de la filtración de la mezcla de reacción y se trató con anhídrido acético (usado como disolvente) en un tubo que puede cerrarse herméticamente. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 días a 100°C. Los análisis por LCMS mostraron una mezcla de producto deseado mono y bis-acetilado junto con sus respectivas oximas acetiladas. La mezcla de reacción se calentó durante 2 días más a 110°C. La mezcla se concentró y el residuo producido se trató con CH₃OH. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con más CH₃OH para proporcionar el compuesto del título (1,3 g) en forma de un sólido de color castaño. A la solución del filtrado (150 ml) que contenía principalmente el producto deseado bis-acetilado se le añadió K₂CO₃ (~1 g) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió más cantidad de K₂CO₃ (~1 g) seguido de agua (~50 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Los análisis por LCMS mostraron una conversión completa en el producto mono-acetilado. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se filtró. El sólido producido se lavó con CH₃OH para proporcionar el compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 289 [M+H]⁺.

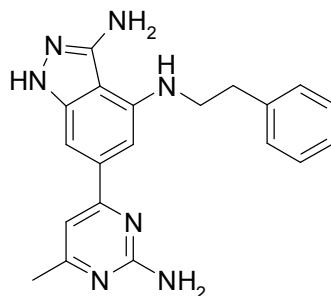
20 Ejemplo 36

6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-1*H*-indazol-3,4-diamina

25 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,15 g, 0,52 mmol), 3-fenil-1-propanamina (0,081 ml, 0,57 mmol) y 1,4-dioxanos (3 ml). El residuo se disolvió en CH₃OH (1,2 ml) y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (60 mg, 19%) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS (ES) m/z = 374 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,06 - 2,13 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,80 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,37 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,14 - 7,19 (m, 1H), 7,22 - 7,29 (m, 5H), 7,32 (s, 1H), 7,36 (s, 1H).

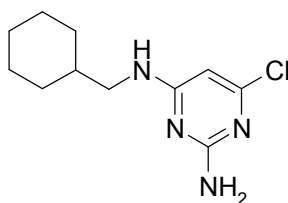
30

Ejemplo 37

6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-*N*⁴-(2-feniletíl)-1*H*-indazol-3,4-diamina

5 El compuesto del título se preparó siguiendo el Procedimiento General B usando: *N*-[4-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-6-metil-2-pirimidinil]acetamida (0,15 g, 0,52 mmol), (2-feniletíl)amina (0,072 ml, 0,57 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El residuo se disolvió en DMSO (1 ml) y se inyectó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones apropiadas se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (40 mg, 13%) en forma de un sólido de color rojo. LC-MS (ES) *m/z* = 360 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 2,55 (s, 3H), 3,01 - 3,08 (m, 2H), 3,52 - 3,60 (m, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 5H), 7,37 (s, 1H).

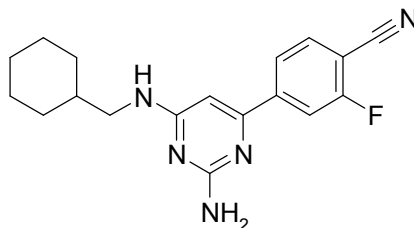
10 Intermedio 39

6-Cloro-*N*⁴-(ciclohexilmetil)-2,4-pirimidindiamina

15 A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,64 g, 10 mmol) en CH₃OH (20 ml) se le añadieron trietilamina (2,02 g, 20 mmol) y ciclohexilmetanamina (1,36 g, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 60°C. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo producido se sometió a cromatografía en SiO₂ (gradiente: de 1:4 a 1:2 de EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título (1,6 g, 66%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 241, 243 [M+H]⁺.

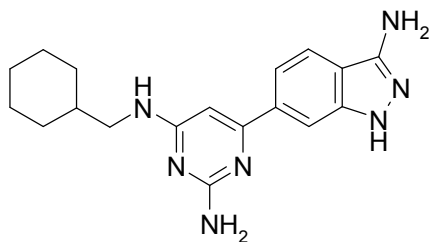
Intermedio 40

4-{2-Amino-6-[(ciclohexilmetil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



20
25 A 6-cloro-*N*⁴-(ciclohexilmetil)-2,4-pirimidindiamina (1,2 g, 5 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1,48 g, 6 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) se les añadió una solución de Na₂CO₃ (636 mg, 6 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla producida se desgasificó y después se recargó con nitrógeno (tres veces). La mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó y se concentró. El residuo producido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (eluyente: 1/2 de EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título (0,7 g, 43%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 326 [M+H]⁺.

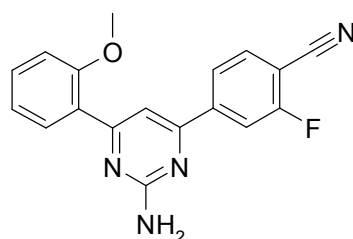
Ejemplo 38

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(ciclohexilmetil)-2,4-pirimidindiamina

5 A una solución de 4-{2-amino-6-[(ciclohexilmetil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (300 mg, 0,92 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (3,0 ml, 61,2 mmol) y la suspensión producida se agitó a 120°C durante 1 hora en condiciones de microondas. La mezcla de reacción transparente se concentró y el residuo producido se purificó por RPHPLC (CH₃CN/H₂O con THF al 0,1%) para producir el compuesto del título (160 mg, 48%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 338 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,92 (m, 2H), 1,19 (m, 3H), 1,51 (m, 1H), 1,68 (m, 5H), 3,14 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,85 (s a, 1H), 7,40 (s a, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 11,5 (s, 1H).

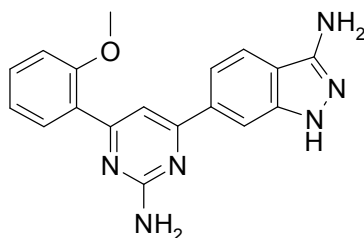
Intermedio 41

4-{2-Amino-6-[2-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



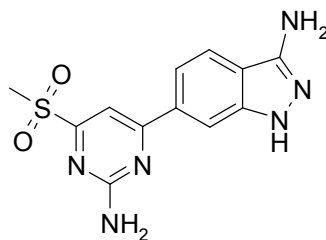
15 Una mezcla de 4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (298 mg, 1,2 mmol), ácido [2-(metiloxi)fenil]borónico (273 mg, 1,8 mmol) y Na₂CO₃ (318 mg en 2 ml de agua) en 1,4-dioxano (8 ml), se desgasificó con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0,06 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (306 mg). LC-MS (ES) m/z = 321 [M+H]⁺.

Ejemplo 39

6-{2-Amino-6-[2-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

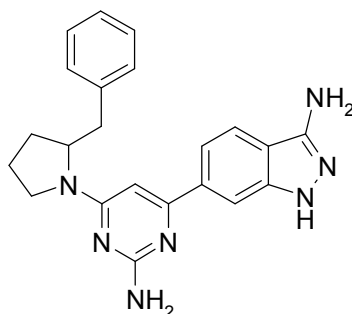
25 A la mezcla de 4-{2-Amino-6-[2-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (306 mg) en 1,4-dioxano (30 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (2,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a 95°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para retirar una pequeña cantidad de sólido de color negro (que parecía ser partículas de Pd). Se añadió más cantidad de hidrazina monohidrato (1 ml) y la mezcla producida se agitó durante 24 horas más a 95°C. El disolvente se evaporó y el residuo producido se purificó por RPHPLC (CH₃CN/H₂O con NH₄HCO₃ al 0,1%) para producir el compuesto del título (43 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 333 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,88 (s, 3H), 5,42 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,08 (m, 1H), 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 11,60 (s, 1H).

Intermedio 42

6-[2-Amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

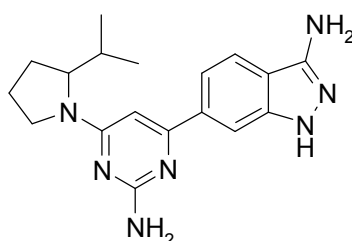
- 5 A 6-[2-amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (1,0 g, 3,7 mmol) en TFA (30 ml) a 0°C se le añadió gota a gota H₂O₂ acuoso (1,5 ml, 14,7 mmol, al 30% (p/p)) durante 3 minutos. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el análisis por LCMS mostró la oxidación completa en la sulfona. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con sulfuro de dimetilo (1,36 ml, 18,4 mmol, adición gota a gota). Después de que se completara la adición, la reacción se calentó a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, la mezcla se enfrió de nuevo a 0°C y se trató con Et₂O (20 ml) y hexano (40 ml). El sólido producido se filtró y se lavó con hexano para producir una sal TFA del compuesto del título (1,01 g) en forma de un sólido de color naranja. LC-MS (ES) m/z = 305 [M+H]⁺.

Ejemplo 40

6-[2-Amino-6-[2-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

- 15 En un tubo de 10 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (0,20 g, 0,376 mmol), 1,4-dioxano (5 ml), 2-(fenilmetil)pirrolidina (0,151 g, 0,939 mmol) y trietilamina (0,16 ml, 1,13 mmol). El vial se cerró herméticamente y la mezcla se agitó durante una noche a 95°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo producido se purificó parcialmente por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (90/10/1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El material producido se purificó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (9 mg) en forma de un sólido de color amarillo como una mezcla de rotámeros. LC-MS (ES) m/z = 386 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [1,86 - 2,11 (m) y 2,73 - 2,79 (m)] (5H), [2,89 - 3,01 (m) y 3,25 - 3,26 (m)] (1H), 3,60 - 3,81 (m, 2H), [4,50 - 4,55 (m) y 4,67 - 4,72 (m)] (1H), [6,11 (s) y 6,53 (s)] (1H), [7,13 - 7,33 (m) y 7,49 - 7,51 (m)] (6H), [7,62 (s) y 7,85 (s)] (1H), 7,97 - 8,03 (m, 1H).

Ejemplo 41

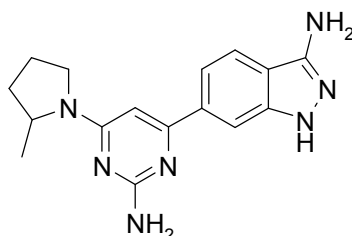
6-[2-Amino-6-[2-(1-metiletil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

- 30 A 6-[2-amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (0,25 g, 0,92 mmol) en TFA (8,74 ml) a 0°C se le añadió gota a gota H₂O₂ acuoso (0,375 ml, 3,67 mmol, al 30% (p/p)) durante 2 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se enfrió

de nuevo a 0°C y se interrumpió con sulfuro de dimetilo (0,54 ml, 7,34 mmol, adición gota a gota). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con Et₂O (5 ml) Et₂O y hexano (15 ml). El sólido de color naranja resultante se filtró y se transfirió a un tubo cerrado herméticamente de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 1,4-dioxano (5,83 ml), hidrocloreto de 2-(1-metiletil)pirrolidina (0,275 g, 1,84 mmol) y trietilamina (0,51 ml, 3,67 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. Como el análisis por LCMS mostró una cantidad mínima de producto, se añadió más trietilamina (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se decantó. La solución se concentró y el aceite producido se disolvió en una mezcla de 50/50 de CH₃CN/H₂O con 0,1 ml de TFA. La mezcla producida se filtró a través de una frita de 0,45 μm y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (12 mg) en forma de un sólido de color amarillo en forma de una mezcla de rotámeros. LC-MS (ES) m/z = 338 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,75 - 0,99 (m, 6H), 1,79 - 2,04 (m, 4H), 3,58 - 3,88 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 4 - 5 (s a), [6,59 (s) y 6,65 (s)] (1H), [7,33 (d, *J* = 8,6 Hz) y 7,37 (d, *J* = 8,6 Hz)] (1H), [7,69 (s) y 7,73 (s)] (1H), 7,91 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 12,04 (s a, 1H).

15 Ejemplo 42

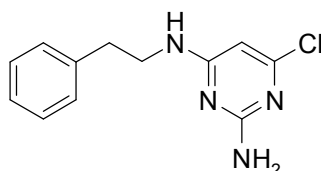
6-[2-Amino-6-(2-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina



A 6-[2-amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (0,250 g, 0,918 mmol) en TFA (8,7 ml) a 0°C se le añadió gota a gota H₂O₂ acuoso (0,375 ml, 3,67 mmol, al 30% (p/p)) durante 3 minutos. Después de que se completara la adición, la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, el análisis por LCMS mostró una conversión completa en la sulfona. La reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió con sulfuro de dimetilo (0,54 ml, 7,34 mmol). La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se diluyó con Et₂O (10 ml) y hexano (5 ml). El sólido de color naranja resultante se filtró, se lavó con hexano y se puso en un tubo cerrado herméticamente de 25 ml. Se añadieron 1,4-dioxano (5,83 ml) y trietilamina (0,51 ml, 3,67 mmol) seguido de 2-metilpirrolidina (0,12 ml, 1,19 mmol). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. El análisis por LCMS de la mezcla de reacción mostró 60% del producto deseado y 30% de sulfona sin reaccionar. Se añadió más cantidad de 2-metilpirrolidina (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas más a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se decantó. La solución se concentró y el residuo producido se disolvió en 3 ml de 50/50 de CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%. La purificación en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) produjo una sal TFA del compuesto del título (105 mg, 20%) en forma de un sólido de color amarillo en forma de una mezcla de rotámeros. LC-MS (ES) m/z = 310 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,22 - 1,26 (m, 3H), 1,65 - 1,87 (m, 1H), 1,93 - 2,16 (m, 3H), 3,47 - 3,64 (m, 1H), 3,65 - 3,87 (m, 1H), 4,31 - 4,54 (m, 1H), [6,54 (s) y 6,63 (s)] (1H), 7,36 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 11,99 (s a, 2H).

35 Intermedio 43

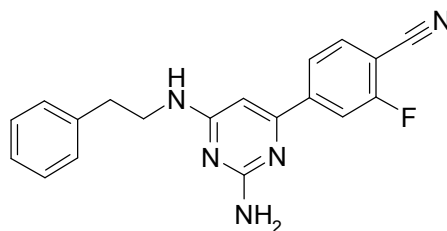
6-Cloro-*N*¹-(2-feniletil)-2,4-pirimidindiamina



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (815 mg, 5,0 mmol), (2-feniletil)amina (665 mg, 5,5 mmol) y trietilamina (1,0 g, 10 mmol) en CH₃OH (20 ml) se agitó a 60°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo producido se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (eluyente: 1/1 de EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título (1,0 g, 81%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 249 [M+H]⁺.

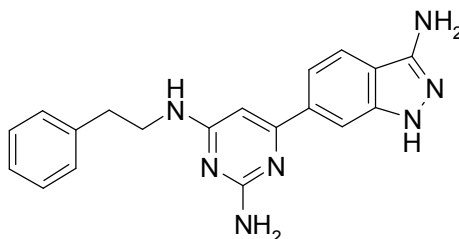
Intermedio 44

4-{2-Amino-6-[(2-feniletil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



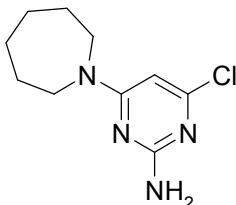
5 A una mezcla de 6-cloro-*N*^A-(2-feniletil)-2,4-pirimidindiamina (0,9 g, 3,6 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1,06 g, 4,3 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (289 mg, 0,25 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) se le añadió una solución de Na₂CO₃ (320 mg, 3 mmol) en agua (20 ml) y la mezcla producida se desgasificó y se recargó con N₂ (tres veces). La mezcla de reacción producida se agitó durante una noche a 95°C y después se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La capa orgánica se separó y se concentró y el producto en bruto producido se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de 1:5 a 2:1 de EtOAc/éter de petróleo) para producir el compuesto del título (0,8 g, 66%) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 334 [M+H]⁺.

Ejemplo 43

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(2-feniletil)-2,4-pirimidindiamina

15 A una solución de 4-{2-amino-6-[(2-feniletil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (800 mg, 2,4 mmol) en EtOH (20 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (7 ml) y la suspensión producida se agitó durante una noche a 95°C. La mezcla transparente de reacción se concentró y el residuo producido se purificó por RPHPLC (CH₃CN/H₂O con THF al 0,1%) para producir el compuesto del título (500 mg, 42%) en forma de un polvo amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 346 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,53 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,02 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,18 - 7,23 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 4H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 11,5 (s, 1H).

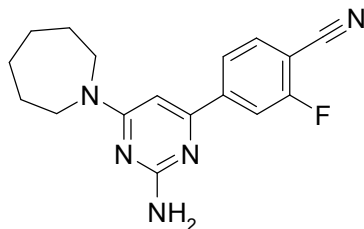
Intermedio 45

4-Cloro-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-2-pirimidinamina

25 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,50 g, 3,05 mmol) y hexahidro-1*H*-azepina (0,34 ml, 3,05 mmol) en CH₃OH (10 ml). Se añadió trietilamina (0,47 ml, 3,35 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 50°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El sólido de color amarillo producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (600 mg, 82%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 227 [M+H]⁺.

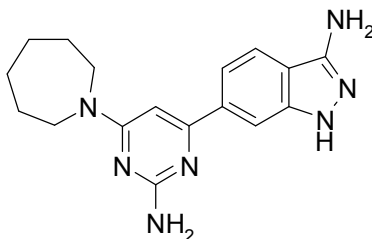
30

Intermedio 46

4-[2-Amino-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

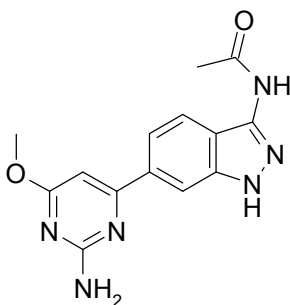
5 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4-cloro-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-2-pirimidinamina (600 mg, 2,65 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,437 g, 2,65 mmol) en 1,4-dioxano (10,6 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (2,65 ml) y la mezcla producida se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,153 g, 0,13 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la capa orgánica se separó y se concentró. El sólido producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (eluyente: 90/10/1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) produjo el compuesto del título (547 mg, 62%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 312 [M+H]⁺.

Ejemplo 44

6-[2-Amino-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

15 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4-[2-amino-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,547 g, 1,76 mmol) e hidrazina monohidrato (1,72 ml) en EtOH (8,8 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a 95°C. La reacción se filtró a través de una frita de 0,2 μm para retirar una pequeña cantidad de precipitado y el filtrado se concentró. El aceite producido se diluyó con EtOH (5 ml) y la mezcla se concentró. El sólido producido se disolvió en una mezcla de CH₃CN/H₂O/TFA y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (90 mg, 9%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 324 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,52 - 1,56 (m, 4H), 1,68 - 1,86 (m, 4H), 3,73 - 3,92 (m, 4H), 6,75 (s, 1H), 7,37 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 12,00 (s, 1H).

25 Intermedio 47

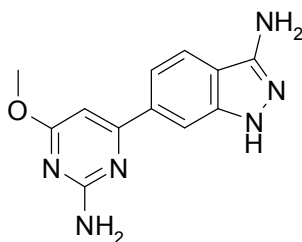
N-[6-[2-amino-6-(metiloxi)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-il]acetamida

30 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de argón se combinaron *N*-acetil-*N*-(1-acetil-6-bromo-1*H*-indazol-3-il)acetamida (0,25 g, 0,74 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,197 g, 0,776 mmol), acetato potásico (0,145 g, 1,48 mmol) y 1,4-dioxano (4,9 ml). La mezcla se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó

5 durante una noche a 100°C. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, el tubo se abrió y se añadieron 4-cloro-6-(metiloxi)-2-pirimidinamina (0,130 g, 0,813 mmol), NaHCO₃ (0,248 g, 2,96 mmol), PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (0,024 g, 0,03 mmol) y agua (1,64 ml). El tubo se volvió a cerrar herméticamente en una atmósfera de argón y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con CH₃CN (20 ml) y se filtró a través de una capa de Celite 503. El filtrado se concentró y el sólido de color pardo producido se disolvió en una mezcla de CH₃CN (5 ml), agua (10 ml) y TFA (0,5 ml). La mezcla producida se filtró a través de un lecho C18 de 300 mg y se lavó con una mezcla de CH₃CN al 20%/H₂O al 80%. El filtrado se concentró y la espuma de color amarillo producida se purificó en una RPHPLC Varian (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (115 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 299 [M+H]⁺.

Ejemplo 45

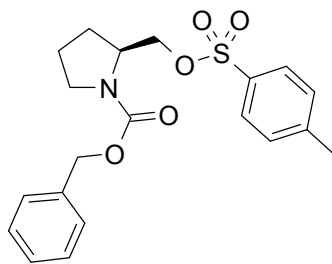
6-[2-Amino-6-(metiloxi)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



15 A N-{6-[2-amino-6-(metiloxi)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-il}acetamida (115 mg, 0,218 mmol) en CH₃OH (20 ml) se le añadió HCl (0,21 ml, 2,5 mmol, 12 M) y la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a 60°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La mezcla se concentró y el sólido de color amarillo producido se purificó en una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El sólido de color amarillo producido se disolvió en agua y se trató con NaOH (1 M). El sólido de color rosa producido se filtró para producir el compuesto del título (15 mg, 25%).
 20 LC-MS (ES) m/z = 257 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,86 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,64 (s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,57 (s, 1H).

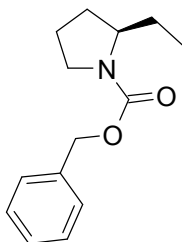
Intermedio 48

(2S)-2-(((4-metilfenil)sulfonil)oxi)metil)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo



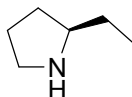
25 A (2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,78 g, 3,32 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadió Et₃N (0,92 ml, 6,63 mmol) seguido de TsCl (0,664 g, 3,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y éter dietílico (Et₂O). La capa acuosa se separó y la capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado seguido de salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 20%/hexanos) produjo el
 30 compuesto del título (0,85 g, 66%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) m/z = 390 [M+H]⁺.

Intermedio 49

(2R)-2-etil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo

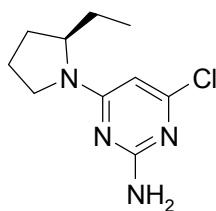
- 5 A yoduro de cobre (I) (1,25 g, 6,55 mmol) en Et₂O (25 ml) se le añadió metilítio (8,2 ml, 13,1 mmol) a 0°C. Después, se añadió una solución de (2*S*)-2-({[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metil)-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (0,85 g, 2,182 mmol) en CH₂Cl₂ (4 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0°C. La reacción se interrumpió con NH₄Cl acuoso saturado y se extrajo con CH₂Cl₂ (tres veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 20%/hexanos) produjo el compuesto del título (230 mg, 45%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) m/z = 234 [M+H]⁺.
- 10

Intermedio 50

(2R)-2-Etilpirrolidina

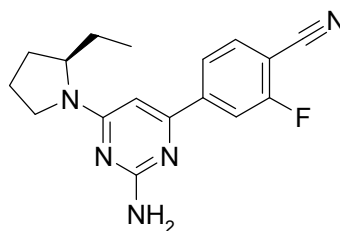
- 15 En un tubo que puede cerrarse herméticamente se disolvió *(2R)*-2-etil-1-pirrolidinacarboxilato de fenilmetilo (230 mg, 0,99 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (6 ml) y HCl concentrado (4 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 90°C. La solución se concentró evaporando el residuo producido en tolueno (~20 ml). Se añadió Et₂O y la mezcla producida se sonicó y se decantó. El sólido producido se disolvió en acetonitrilo (CH₃CN) y se trató con Et₂O hasta que se formó un precipitado. La mezcla se sonicó y se decantó y el sólido se trituroó en Et₂O para producir la sal HCl del compuesto del título (80 mg, 60%) en forma de un sólido de color blanquecino. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,07 (t, *J* = 7,5, 3H), 1,60 - 1,84 (m, 3H), 1,96 - 2,17 (m, 2H), 2,19 - 2,31 (m, 1H), 3,30 (m, 2H), 3,38 - 3,52 (m, 1H).
- 20

Intermedio 51

4-Cloro-6-[(*2R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina

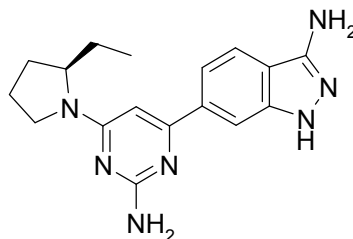
- 25 Una mezcla de *(2R)*-2-etilpirrolidina (80 mg, 0,59 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (119 mg, 0,726 mmol) y Et₃N (0,25 ml, 1,77 mmol) en CH₃CN (6 ml) se agitó durante una noche a 80°C. La mezcla se vertió en agua (~150 ml), se sonicó y se filtró para producir el compuesto del título (94 mg, 70%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 227, 229 [M+H]⁺.

Intermedio 52

4-{2-Amino-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

- 5 A 4-cloro-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina (40 mg, 0,176 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (29,1 mg, 0,176 mmol) se les añadió 1,4-dioxano (3 ml) seguido de NaHCO₃ ac. sat. (0,5 ml) y la mezcla se purgó con N₂ durante 10 minutos en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (20,4 mg, 0,018 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a 95:5:0,5 de CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH) produjo el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido. LC-MS (ES) m/z = 312 [M+H]⁺.

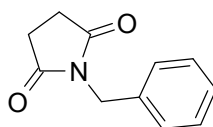
Ejemplo 46

6-{2-Amino-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

- 15 A 4-{2-amino-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (50 mg, 0,161 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1 ml, 20,40 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se vertió en agua y EtOAc y la capa orgánica se separó, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido producido se disolvió en etanol (~2 ml) y se trató con hexanos hasta que la solución se volvió turbia. La mezcla se sometió a evaporador rotatorio (~1/2 volumen original) hasta que se observó un precipitado voluminoso. La solución se decantó y el sólido se secó al vacío a 40°C para producir el compuesto del título (30 mg, 58%) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 324 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,7 - 2,0 (m, 5H), 3,40 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 5,38 (s a, 2H), 5,97 (s a, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

25 Intermedio 53

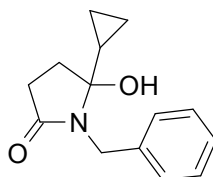
1-(Fenilmetil)-2,5-pirrolidindiona



- 30 A 2,5-pirrolidindiona (2,5 g, 25,2 mmol) en DMF (50 ml) se le añadió K₂CO₃ (4,18 g, 30,3 mmol) seguido de bromuro de bencilo (3,00 ml, 25,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 55°C. A la mezcla de reacción se le añadió agua (~200 ml) y se observó inmediatamente un precipitado. El precipitado se filtró y el sólido de color blanco se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (2,7 g, 57%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 2,73 (s, 4H), 4,68 (s, 2H), 7,28 - 7,37 (m, 3H), 7,39 - 7,44 (m, 2H).

Intermedio 54

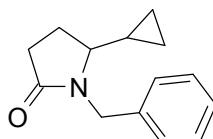
5-Ciclopropil-5-hidroxi-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona



- 5 A 1-(fenilmetil)-2,5-pirrolidindiona (1 g, 5,29 mmol) en THF (50 ml) a -78°C se le añadió gota a gota bromuro de ciclopropilmagnesio (42,3 ml, 21,1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 2 horas más. La reacción se interrumpió con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio y se transfirió a un embudo de decantación. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 80%/hexanos) produjo el compuesto del título (400 mg, 33%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 232$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 55

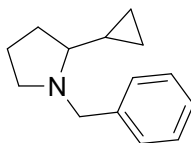
5-Ciclopropil-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona



- 15 A 5-ciclopropil-5-hidroxi-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (400 mg, 1,73 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a -78°C se le añadió gota a gota una mezcla de trietilsilano (2,76 ml, 17,3 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0,88 ml, 6,92 mmol). La mezcla de reacción producida se agitó durante 2 horas a -78°C , después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió añadiendo una solución acuosa saturada de NaHCO_3 y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 100%) produjo el compuesto del título (240 mg, 65%) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) $m/z = 216$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 56

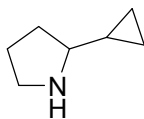
2-Ciclopropil-1-(fenilmetil)pirrolidina



- 25 A 5-ciclopropil-1-(fenilmetil)-2-pirrolidinona (240 mg, 1,12 mmol) en THF (5 ml) se le añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ 2 M en THF (5,6 ml, 11,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con la adición gota a gota de CH_3OH (~2 ml, precaución: se produce un desprendimiento vigoroso de H_2). La solución se vertió en agua (~50 ml) y EtOAc (~50 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. Se añadieron una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (~25 ml) y EtOAc (~50 ml) y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 75%/hexanos) produjo el compuesto del título (100 mg, 45%) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 202$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 57

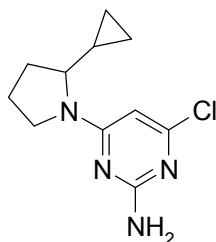
2-Ciclopropilpirrolidina



- 5 A una solución de 2-ciclopropil-1-(fenilmetil)pirrolidina (100 mg, 0,50 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N (0,50 ml, 0,50 mmol) y la mezcla producida se purgó con N_2 durante 10 minutos. Se añadió Pd/C (10 mg, 10 % en peso) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H_2 (sistema de globo). Los análisis por LCMS indicaron ~20% del producto deseado y ~70% de material de partida. Se añadió más cantidad de Pd/C (30 mg) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H_2 durante 24 horas más. Se añadió más cantidad de $\text{HCl}_{(\text{ac.})}$ 1 N (0,50 ml, 0,50 mmol) y la mezcla se filtró a través de un Acrodisc lavando con etanol. La solución se evaporó y el residuo producido se trituró en éter dietílico para producir la sal HCl del compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido de color blanco. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 0,37 - 0,54 (m, 2H), 0,67 - 0,80 (m, 2H), 0,98 - 1,15 (m, 1H), 1,77 - 1,93 (m, 1H), 1,96 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 1H), 2,84 - 2,98 (m, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,30 - 3,43 (m, 1H).

Intermedio 58

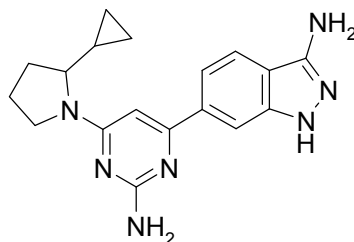
- 15 4-Cloro-6-(2-ciclopropil-1-pirrolidinil)-2-pirimidinamina



- 20 A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (95 mg, 0,576 mmol) en CH_3CN (5 ml) se le añadió Et_3N (0,25 ml, 1,75 mmol) seguido de 2-ciclopropilpirrolidina (74 mg, 0,50 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 80°C . La reacción se vertió en agua (se formó un precipitado) y se filtró. La cromatografía ultrarrápida SiO_2 (gradiente: EtOAc/hexanos) produjo el compuesto del título (70 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 239, 241$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 47

6-[2-Amino-6-(2-ciclopropil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina

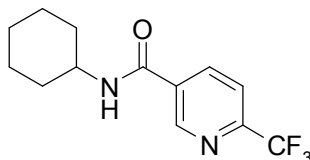


- 25 A 4-cloro-6-(2-ciclopropil-1-pirrolidinil)-2-pirimidinamina (26 mg, 0,11 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (17,96 mg, 0,11 mmol) se le añadieron 1,4-dioxano (3 ml) y solución saturada acuosa de NaHCO_3 (0,5 ml) y la mezcla producida se purgó ("desgasificó") con N_2 en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (12,6 mg, 10,9 μmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C . La mezcla se vertió en agua y se filtró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 del sólido filtrado (gradiente: de CHCl_3 al 100% a 90:10:1 de CHCl_3 : CH_3OH : NH_4OH) produjo el producto de Suzuki deseado. LC-MS (ES) $m/z = 324$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. Este material se disolvió en etanol (4 ml), se trató con hidrazina monohidrato (1 ml, 20,4 mmol) y la mezcla producida se agitó durante una noche a 100°C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo producido se disolvió en etanol (~2 ml) y se trató con hexanos hasta que la solución se volvió turbia. La mezcla se concentró al vacío hasta que se observó un precipitado. El precipitado se filtró para producir el producto deseado (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) $m/z = 336$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz,

CD₃OD): δ 0,29 (m, 1H), 0,47 (m, 1H), 0,60 (m, 1H), 0,71 (m, 1H), 1,05 (m, 1H), 1,92 - 2,10 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 3,47 - 3,59 (m, 1H), 3,65 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,76 - 7,81 (m, 2H).

Intermedio 59

N-Ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxamida



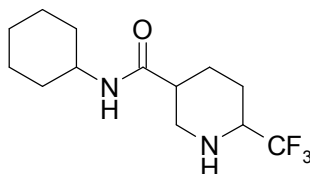
5

A ácido 6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxílico (2,0 g, 10,5 mmol) en DMF (10 ml) se le añadió HATU (4,18 g, 11,0 mmol) seguido de base de Hunig (1,83 ml, 10,5 mmol). Después de 15 minutos, se añadió ciclohexilamina (2,40 ml, 20,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua (~300 ml). Después de 5 minutos, la mezcla acuosa producida se filtró y el sólido de color blanco se secó al aire durante ~15 minutos para producir el compuesto del título (2,57 g). LC-MS (ES) $m/z = 273$ $[M+H]^+$.

10

Intermedio 60

Cis-N-Ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



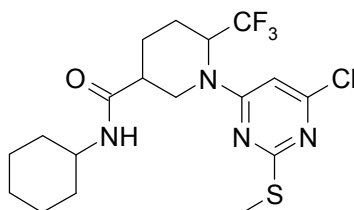
15

A una solución de *N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (2,57 g, 9,44 mmol) en CH₃OH (100 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,11 g, 0,47 mmol) seguido de HCl concentrado (1 ml, 12,00 mmol) en un agitador Parr. La mezcla se desgasificó (tres veces) con nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de H₂ (379,211 kPa (55 psi)). La mezcla de reacción se desgasificó (tres veces) con N₂, se filtró a través de un Acrodisc y se concentró. El residuo producido se co-evaporó en tolueno (100 ml), seguido de CH₃CN (100 ml) y se secó al vacío para producir la sal HCl del compuesto del título (2,91 g) en forma de un sólido de color blanco que contenía una pequeña cantidad del isómero trans. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,14 - 1,44 (m, 5H), 1,67 (m, 1H), 1,73 - 2,2 (m, 8H), 2,86 (m, 1H), 3,27 (dd, $J = 12,9, 3,3$ Hz, 1H), 3,68 (m, 2H), 4,24 (m, 1H).

20

Intermedio 61

Cis-1-[6-Cloro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



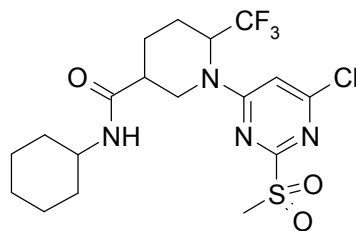
25

A *cis-N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (1,0 g, 3,2 mmol) en THF (15 ml) se le añadió LiHMDS 1 M en THF (11 ml, 11,00 mmol) a temperatura ambiente. Después de 5 minutos, se añadió 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (0,620 g, 3,18 mmol). Después de 10 minutos, el análisis por LCMS de la mezcla de reacción indicó la presencia de ~85% del producto deseado + 13% del material de partida de dicloropirimidina. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl saturado y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Se preparó un cartucho sólido añadiendo EtOAc (~200 ml) al material en bruto y SiO₂ (3 g). La mezcla se concentró. La cromatografía ultrarrápida (de hexanos al 100% a EtOAc al 50% en hexanos, después EtOAc al 100%) produjo el compuesto del título (690 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 437, 439$ $[M+H]^+$.

30

Intermedio 62

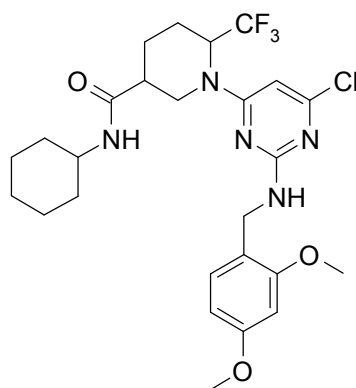
Cis-1-[6-Cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



- 5 A cis-1-[6-cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (590 mg, 1,350 mmol) en CH_2Cl_2 (12 ml) se le añadió mCPBA (757 mg, 3,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una solución saturada de Na_2SO_3 y la mezcla producida se agitó durante 30 minutos. La mezcla se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (640 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 469, 471$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 Intermedio 63

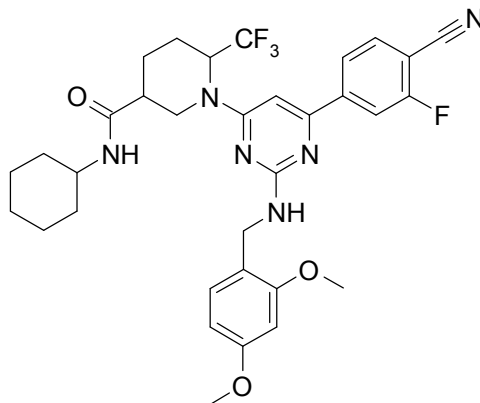
cis-1-[2-([2,4-Bis(metiloxi)fenil]metil)amino]-6-cloro-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



- 15 A cis-1-[6-cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (300 mg, 0,640 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió base de Hunig (0,22 ml, 1,28 mmol) seguido de {[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil}amina (0,19 ml, 1,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60°C en un tubo cerrado herméticamente. Esta mezcla de reacción se combinó con otra mezcla de reacción similar (~1/3 la escala) antes del tratamiento. Las mezclas de reacción combinadas se vertieron en agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO_2 (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 50% en hexanos) produjo el compuesto del título (322 mg) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 556$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 20

Intermedio 64

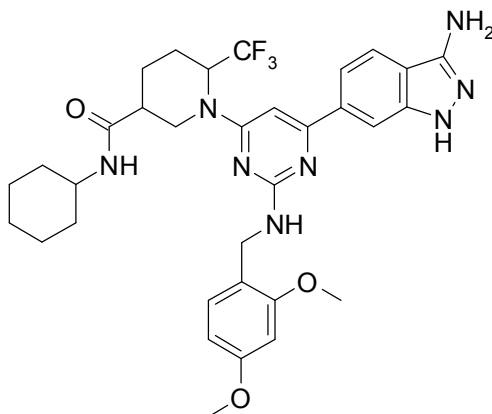
Cis-1-[2-({[2,4-Bis(metiloxi)fenil]metil]amino)-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



- 5 A cis-1-[2-({[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil]amino)-6-cloro-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (322 mg, 0,58 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (124 mg, 0,75 mmol) se les añadieron 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y la mezcla producida se purgó ("desgasificó") con N₂ en un tubo que puede cerrarse herméticamente durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (33,5 mg, 0,029 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 50%/Hexanos) produjo el compuesto del título (305 mg) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 641 [M+H]⁺.

Intermedio 65

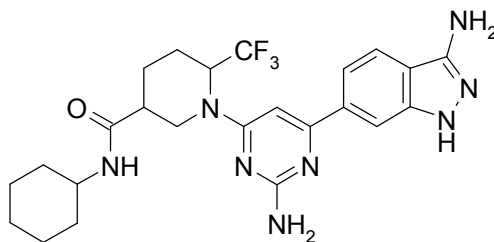
- 15 Cis-1-[6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-2-({[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil]amino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



- 20 A cis-1-[2-({[2,4-bis(metiloxi)fenil]metil]amino)-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (304 mg, 0,48 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,47 ml, 9,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua (~200 ml). Se formó un precipitado de color blanco. La mezcla se filtró y el sólido se secó al aire durante 2 horas para producir el compuesto del título (270 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 653 [M+H]⁺.

Ejemplo 48

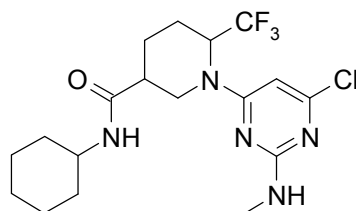
Cis-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



5 A cis-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-([2,4-bis(metiloxi)fenil]metil)amino]-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (250 mg, 0,38 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (TFA) (6 ml). Después de 3 horas, el análisis por LCMS indicó que la reacción había finalizado. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo producido se co-evaporó en tolueno (2 x 50 ml), después en CH₃CN (50 ml). Al sólido de color rosa producido se le añadió una solución saturada acuosa de NaHCO₃ y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. Este material se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente: de CH₂Cl₂ al 100% a 90:10:1 de CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH). Las fracciones más transparentes se combinaron y se concentraron al vacío para producir un sólido de color amarillo. Este material se disolvió en EtOAc (~2 ml) y la solución producida se transfirió un vial de microondas. El vial se tapó y se calentó a 70°C. Se añadió gota a gota hexano hasta que la solución se volvió turbia y después la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se usó una espátula para rascar el sólido y la mezcla se filtró. El sólido de color rosa recogido se lavó con hexanos y en el filtrado precipitó un sólido de color blanco. Este sólido de color blanco se recogió por filtración para producir el producto deseado (35 mg). LC-MS (ES) m/z = 503 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,05 - 1,34 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,63 - 1,85 (m, 7H), 2,07 (m, 1H), 2,33, (m, 1H), 3,06 (s a, 1H), 3,53 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,29 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

20 Intermedio 66

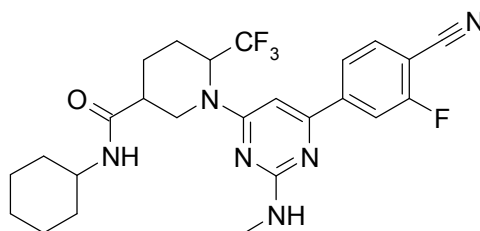
Cis-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



25 A cis-1-[6-cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (390 mg, 0,832 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) se le añadió base de Hunig (0,29 ml, 1,66 mmol) seguido de metilamina 2 M en THF (1 ml, 2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60°C en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 50% en hexanos) produjo el compuesto del título (204 mg) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 420, 422 [M+H]⁺.

30 Intermedio 67

Cis-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

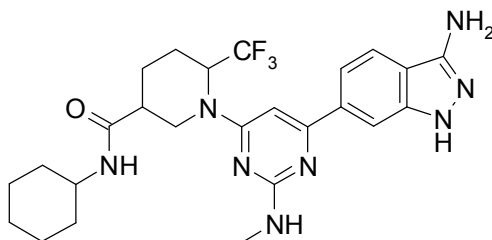


A cis-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (204 mg, 0,486 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (104 mg, 0,632 mmol) se les añadieron 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO₃

- acuoso saturado (3 ml) y la mezcla producida se purgó ("desgasificó") con N₂ en un tubo que puede cerrarse herméticamente durante 5 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (28 mg, 0,024 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. El tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La mezcla de reacción se vertió en agua. El precipitado formado se filtró. Al sólido se le añadió EtOAc en el filtro y la mezcla se agitó suavemente con una espátula hasta que se disolvió el sólido. La solución producida se filtró y el filtrado se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de hexanos al 100% a EtOAc al 50%/Hexanos) produjo el compuesto del título (152 mg) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 505 [M+H]⁺.

Ejemplo 49

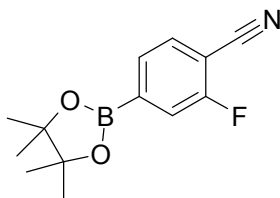
- 10 Cis-1-[6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



- 15 A cis-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (152 mg, 0,301 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,4 ml, 8,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de CH₂Cl₂ al 100% a 90:10:1 de CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH) produjo el compuesto del título (116 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 517 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,05 - 1,34 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,62 - 1,85 (m, 7H), 2,08 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,07 (s a, 1H), 3,53 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,73 (s a, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,70 - 7,75 (m, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 11,52 (s, 1H).

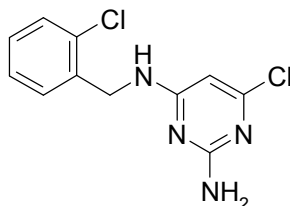
Intermedio 68

2-Fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo



- 25 Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (30 g, 150 mmol), bis(pinacolato)diboro (49,5 g, 195 mmol), acetato potásico (29,4 g, 300 mmol) y Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12,2 g, 15,0 mmol) en DMSO y 1,4-dioxano (65 ml) se calentó durante una noche a 110°C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Kieselgur y se concentró. El residuo producido se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (100:1 de éter de petróleo:EtOAc) para producir el compuesto del título (35 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 247 [M+H]⁺.

Intermedio 69

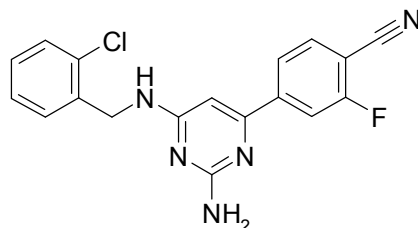
6-Cloro-N⁴-[(2-clorofenil)metil]-2,4-pirimidindiamina

Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1 g, 6,1 mmol), [(2-clorofenil)metil]amina (2,23 g, 15,8 mmol) y

triethylamina (1,86 g, 18,4 mmol) en CH₃OH (40 ml) se agitó durante 4 horas a 50°C. La mezcla de reacción se evaporó para proporcionar un residuo de color amarillo, que se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:1 de éter de petróleo:EtOAc) para producir el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 328 [M+H]⁺.

5 Intermedio 70

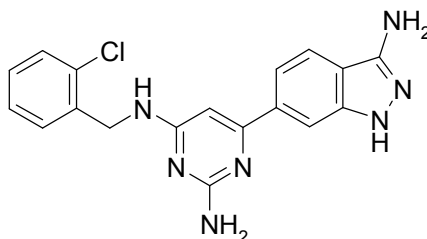
4-(2-Amino-6-[(2-clorofenil)metil]amino)-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo



10 Una mezcla de 6-cloro-N⁴-[(2-clorofenil)metil]-2,4-pirimidindiamina (1,2 g, 4,46 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1,32 g, 5,35 mmol) en 1,4-dioxano (14,6 ml) y una solución de NaHCO₃ (3,12 mmol) en agua (20 ml) se protegió con N₂. Se añadió Pd(PPh₃)₄ (100 mg, 0,087 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 horas. La mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (1:2 de THF:éter de petróleo) para producir el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 50

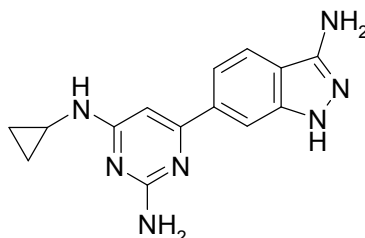
15 6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-N⁴-[(2-clorofenil)metil]-2,4-pirimidindiamina



20 A 4-(2-amino-6-[(2-clorofenil)metil]amino)-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (800 mg, 2,27 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (3 ml, 74 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora en un sintetizador de microondas BiotageInitiator[®]. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por RPHPLC (BiotageSP1) (gradiente: de CH₃CN al 30%/H₂O a CH₃CN al 60%/H₂O) para producir el compuesto del título (151 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 366 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 4,61 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 7,46 - 7,41 (m, 4H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Ejemplo 51

25 6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-N⁴-ciclopropil-2,4-pirimidindiamina

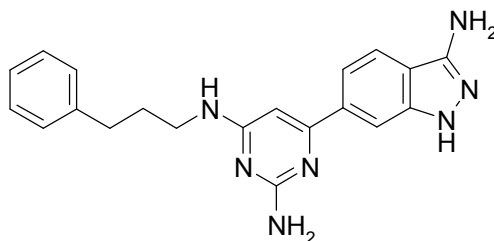


30 Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina (650 mg, 2,14 mmol), ciclopropilamina (650 mg, 11,4 mmol) y base de Hunig (2 ml, 11,4 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó durante 2 horas a 120°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator[®]. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC (gradiente: de CH₃CN al 15%/H₂O a CH₃CN al 45%/H₂O) para producir el compuesto del título (32 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 282 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,46 - 0,49 (m, 2H), 0,73 (t, J = 6,8

Hz, 2H), 2,62 - 2,67 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,0 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Ejemplo 52

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^t-(3-fenilpropil)-2,4-pirimidindiamina



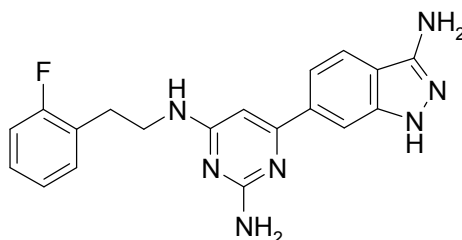
5

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 1,64 mmol), (3-fenilpropil)amina (500 mg, 3,70 mmol) y base de Hunig (2 ml) en 1-1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (3 ml) se calentó durante 4 horas a 140°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC (gradiente: de CH₃CN al 10%/H₂O a CH₃CN al 30%/H₂O) para producir el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 360$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,80 - 1,87 (m, 2H), 2,64 - 2,68 (m, 2H), 3,28 - 3,30 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,17 - 7,31 (m, 5H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

10

Ejemplo 53

15 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^t-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,4-pirimidindiamina

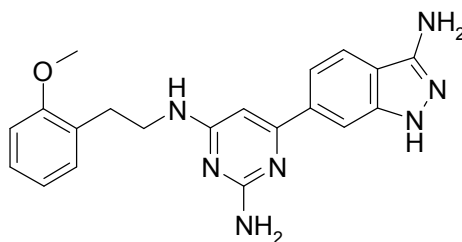


20

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 1,64 mmol), 2-(2-fluorofenil)etanamina (500 mg, 2,19 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 4 horas a 140°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC (gradiente: de CH₃CN al 20%/H₂O a CH₃CN al 40%/H₂O) para producir el compuesto del título (166 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 364$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,86 - 2,90 (m, 2H), 3,49 - 3,51 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,12 - 7,17 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,68 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Ejemplo 54

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^t-[2-[2-(metiloxi)fenil]etil]-2,4-pirimidindiamina

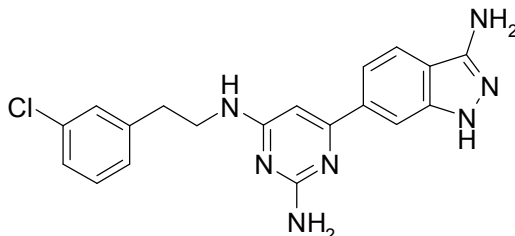


30

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 1,64 mmol), 2-[2-(metiloxi)fenil]etanamina (500 mg, 3,31 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 4 horas a 140°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC (gradiente: de CH₃CN al 10%/H₂O a CH₃CN al 30%/H₂O) para producir el compuesto del título (100 mg) en forma de

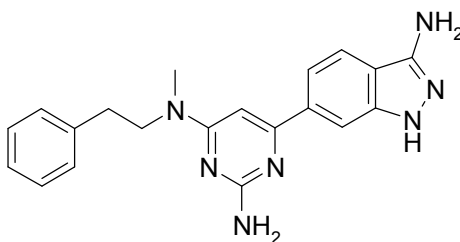
un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 376 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,81 - 2,84 (m, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 5,37 (s, 2H), 6,01 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,76 - 6,86 (m, 4H), 7,22 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Ejemplo 55

5 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-clorofenil)etil]-2,4-pirimidindiamina

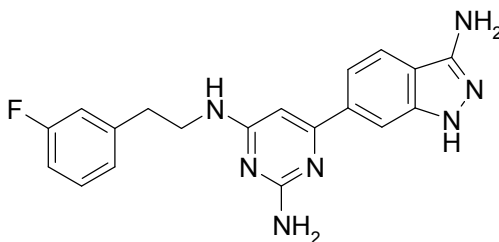
Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,99 mmol), 2-(2-clorofenil)etanamina (300 mg, 1,94 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 2 horas a 160°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,52 - 3,54 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,25 - 7,44 (m, 5H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Ejemplo 56

15 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-(2-feniletíl)-2,4-pirimidindiamina

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,99 mmol), *N*-metil-2-feniletanamina (300 mg, 2,22 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 2 horas a 160°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 360 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,0 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,19 - 7,23 (m, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 4H), 7,53 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Ejemplo 57

25 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-fluorofenil)etil]-2,4-pirimidindiamina

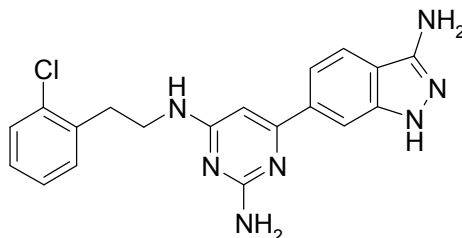
Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,99 mmol), 2-(3-fluorofenil)etanamina (300 mg, 2,16 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 2 horas a 160°C en un sintetizador de microondas BiotageInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (160 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 364 [M+H]^+$. 1H RMN

30

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,86 - 2,90 (m, 2H), 3,51 - 3,56 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,04 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,97 - 7,43 (m, 6H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ejemplo 58

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)- N^4 -[2-(2-clorofenil)etil]-2,4-pirimidindiamina



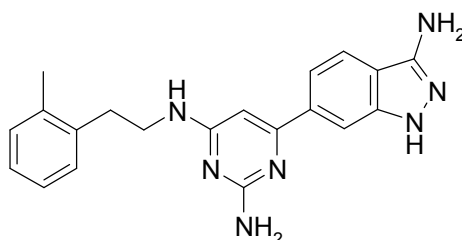
5

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,99 mmol), 2-(2-clorofenil)etanamina (300 mg, 1,94 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 2 horas a 160°C en un sintetizador de microondas BiotagelInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,99 (t, J = 8 Hz, 2H), 3,52 - 3,53 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,24 - 7,46 (m, 5H), 7,71 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

10

Ejemplo 59

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)- N^4 -[2-(2-metilfenil)etil]-2,4-pirimidindiamina



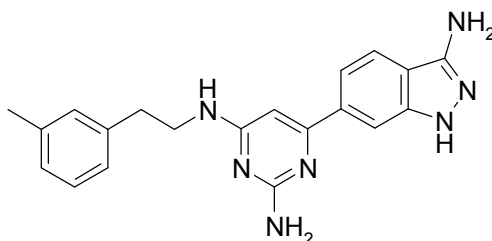
15

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,99 mmol), 2-(2-metilfenil)etanamina (300 mg, 2,22 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 2 horas a 160°C en un sintetizador de microondas BiotagelInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,33 (s, 3H), 2,82 - 2,86 (m, 2H), 3,50 - 3,45 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,09 - 7,22 (m, 4H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

20

Ejemplo 60

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)- N^4 -[2-(3-metilfenil)etil]-2,4-pirimidindiamina



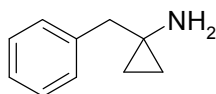
25

Una mezcla de 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,99 mmol), 2-(3-metilfenil)etanamina (300 mg, 2,22 mmol) y base de Hunig (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó durante 2 horas a 160°C en un sintetizador de microondas BiotagelInitiator®. Después de la refrigeración, la mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución producida se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido de color amarillo. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 2,03 (s, 3H), 2,79 - 2,82 (m, 2H), 3,49 - 3,51 (m, 2H), 5,35 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,92 - 7,10 (m, 4H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

30

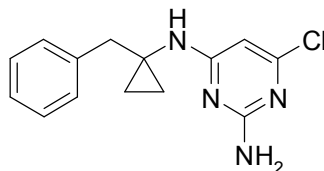
Intermedio 71

1-(Fenilmetil)ciclopropanamina



5 A una solución de fenilacetnitrilo (3 g, 25,6 mmol) y ortotitanato de tetraisopropilo (8 ml, 27,2 mmol) en Et₂O/THF (1/1,100 ml) se le añadió gota a gota bromuro de etilmagnesio (7,85 g,58,9 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla exotérmica se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió gota a gota BF₃·Et₂O (7,27 g, 51,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se vertió en un solución acuosa fría de hidróxido sódico (10%) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. Los sólidos producidos se purificaron por cromatografía de fase inversa usando CH₃CN en agua (hidrogenocarbonato amónico al 0,08%) (gradiente: del 37% al 47% en 7 min; caudal:40 ml/min). El pH de la solución se ajustó a 2 con HCl concentrado y se concentró al vacío para producir la sal HCl del compuesto del título (700 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 148 [M+H]⁺.

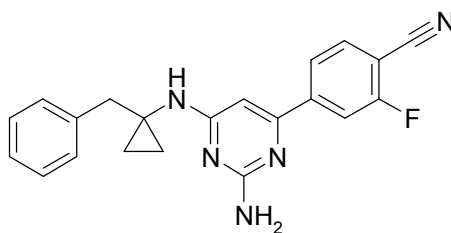
Intermedio 72

6-Cloro-N⁴-[1-(fenilmetil)ciclopropil]-2,4-pirimidindiamina

15 Una mezcla de hidrocloreto de 1-(fenilmetil)ciclopropanamina (530 mg, 2,88 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (295 mg, 1,80 mmol), Et₃N (911 mg, 9 mmol) y K₂CO₃ (249 mg,1,80 mmol) en etanol (6 ml) se agitó y se calentó a 140°C durante 4 horas en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. Los sólidos producidos se repartieron entre EtOAc y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na₂SO₄), se concentró a sequedad y se purificó por cromatografía de fase inversa usando CH₃CN en agua del 32% al 42% (ácido trifluoroacético al 0,05% en agua) en 8 min para producir el compuesto del título (204 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 275 [M+H]⁺.

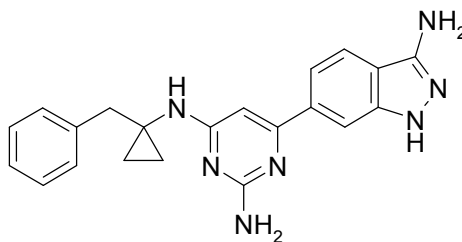
Intermedio 73

4-(2-Amino-6-[[1-(fenilmetil)ciclopropil]amino]-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo



25 Una mezcla de 6-cloro-N⁴-[1-(fenilmetil)ciclopropil]-2,4-pirimidindiamina (185 mg, 0,67 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (247 mg, 1 mmol), Pd(PPh₃)₄ (81 mg, 0,07 mmol) y Na₂CO₃ (178 mg, 1,68 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml) se agitó y se calentó a 110°C durante 3,5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo producido se repartió entre EtOAc y agua. Los productos acuosos se extrajeron con EtOAc (2 x 50 ml) y los orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron a sequedad y se purificaron por SGC usando éter de petróleo a 4:1 de éter de petróleo/EtOAc a 1:1 de éter de petróleo/EtOAc como eluyente para producir el compuesto del título (124 mg) en forma de un sólido oleoso de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺.

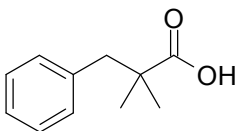
Ejemplo 61

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[1-(fenilmetil)ciclopropil]-2,4-pirimidindiamina

5 Una mezcla de 4-(2-amino-6-[[1-(fenilmetil)ciclopropil]amino]-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (124 mg, 0,34 mmol) e hidrazina hidrato (al 99%, 2 ml) en etanol (10 ml) se agitó y se calentó a 120°C durante 1 hora en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. Los sólidos producidos se purificaron por cromatografía de fase inversa con CH₃CN en agua (hidrogenocarbonato amónico al 0,08%) (gradiente: del 35% al 45% en 6 min: caudal: 30 ml/min), para producir el compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 372 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,78 (d, 4H), 2,93 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,18 (d, 3H), 7,27 (t, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 74

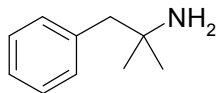
Ácido 2,2-dimetil-3-fenilpropanoico



15 A una solución de diisopropilamina (48,91 g, 483 mmol) en THF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se le añadió una solución de *n*-butil litio 2,5 M en hexano (179 ml, 447,5 mmol.) seguido de la adición gota a gota de ácido isobutírico (15,77 gramos, 179 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y después se enfrió a -15°C. Se añadió gota a gota cloruro de bencilo (22,66 g, 179 mmol) mientras se mantenía la temperatura por debajo de -5°C y la mezcla producida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre Et₂O y agua. La capa acuosa se acidificó mediante la adición de HCl concentrado (al 36%, 50 ml) y se extrajo con Et₂O (4 x 150 ml) La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para producir el compuesto del título (21,36 g) en forma de un líquido incoloro. LC-MS (ES) *m/z* = 177 [M-H]⁻.

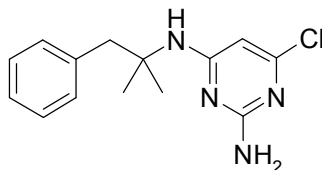
Intermedio 75

2-Metil-1-fenil-2-propanamina



Se añadió DPPA (16,87 g, 61,31 mmol) con refrigeración externa a una solución agitada de ácido 2,2-dimetil-3-fenilpropanoico (10,21 g, 57,30 mmol) y trietilamina (6,20 g, 61,3 mmol) en tolueno seco (100 ml). Se produjo una reacción ligeramente exotérmica que finalizó después de aproximadamente 1 hora. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora más a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a reflujo durante 3 horas. La solución se enfrió y se lavó con agua (3 x 100 ml) y la fase de tolueno se separó, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. Se añadió una mezcla de ácido clorhídrico al 15% (20 ml) y ácido acético (20 ml) y la mezcla producida se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 50 ml) y los productos acuosos se concentraron al vacío para producir la sal HCl del compuesto del título (5,21 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 150 [M+H]⁺.

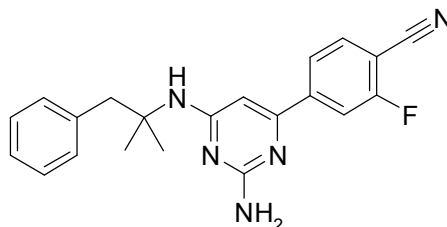
Intermedio 76

6-Cloro-*N*⁴-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-2,4-pirimidindiamina

5 Una mezcla de hidrocloreto de 2-metil-1-fenil-2-propanamina (742 mg, 4 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (438 mg, 2,67 mmol) y base de Hunig (1,55 g, 12 mmol) en CH₃CN (8 ml) se agitó y se calentó durante 6 horas a 160°C en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad. Los sólidos producidos se repartieron entre EtOAc y agua y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a sequedad. La purificación por cromatografía de fase inversa usando CH₃CN en agua de 45%
10 al 65% (hidrogenocarbonato amónico al 0,08%) en 18 min, produjo el compuesto del título (373 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 277,0 [M+H]⁺.

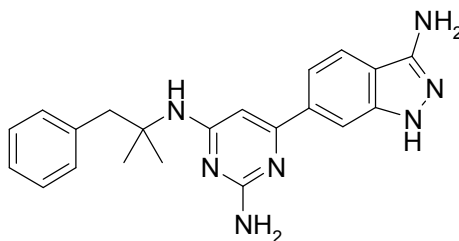
Intermedio 77

4-{2-Amino-6-[(1,1-dimetil-2-feniletíl)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



15 Una mezcla de 6-cloro-*N*⁴-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-2,4-pirimidindiamina (338 mg, 1,22 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (452 mg, 1,83 mmol), Pd(PPh₃)₄ (139 mg, 0,12 mmol) y Na₂CO₃ (323 mg, 3,05 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se agitó y se calentó a 140°C durante 30 min en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a sequedad y el residuo producido se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por RPHPLC con CH₃CN en agua (hidrogenocarbonato amónico al 0,01%) (gradiente: del 70% al 80% en 7,5 min, caudal: 30 ml/min), produjo el compuesto del título (210 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 362 [M+H]⁺.

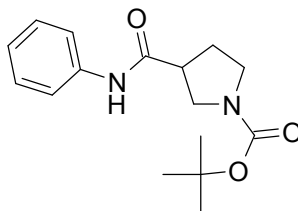
Ejemplo 62

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(1,1-dimetil-2-feniletíl)-2,4-pirimidindiamina

25 Una mezcla de 4-{2-amino-6-[(1,1-dimetil-2-feniletíl)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (210 mg, 0,58 mmol) e hidrazina hidrato (al 99%, 2 ml) en etanol (3 ml) se agitó y se calentó a 120°C durante 1 h en un sintetizador de microondas Biotage Initiator. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla producida se filtró. Los sólidos se secaron al vacío para producir el compuesto del título (90 mg)
30 en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 374 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,34 (s, 6H), 3,26 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,05 (s, 2H), 6,34 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,10 - 7,25 (m, 5H), 7,39 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,84 (s, 1H).

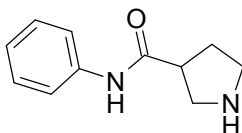
Intermedio 78

3-[(fenilamino)carbonil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo



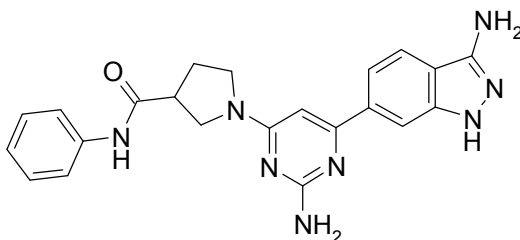
- 5 Una mezcla de ácido 1-[[1,1-dimetiletiloxi]carbonil]-3-pirrolidincarboxílico (1,0 g, 4,7 mmol), CDI (1,3 g, 7,0 mmol) y HOBT (0,5 g) en CH_2Cl_2 (20 ml) y base de Hunig (2,0 ml) se enfrió a 0°C y se agitó durante 15 minutos. Después, se añadió anilina (520 mg, 5,6 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (eluyente: 1:1 de EtOAc:éter de petróleo) para producir el compuesto del título (1,3 g) en forma de un aceite. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1,40 (s, 9H), 2,10 (m, 2H), 3,0 (m, 1H), 3,7 - 4 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,51 (m, 1H).

10 Intermedio 79

N-Fenil-3-pirrolidinacarboxamida

- 15 Una mezcla de 3-[(fenilamino)carbonil]-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,3 g, 4,5 mmol) en HCl 3 M/EtOAc (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró y se lavó con Et_2O para producir la sal HCl del compuesto del título (900 mg) en forma de un sólido de color blanco.

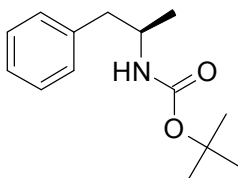
Ejemplo 63

1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-pirrolidinacarboxamida

- 20 Una mezcla de hidrocloruro de *N*-fenil-3-pirrolidinacarboxamida (500 mg, 2,21 mmol), 6-[2-amino-6-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (500 mg, 1,6 mmol) en NMP (3 ml) y base de Hunig (1,5 ml) se calentó a 160°C durante 1 hora en condiciones de microondas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía sobre SiO_2 (eluyente: 4,5:4,5:1 de EtOAc:THF: NH_4OH) para producir el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido.

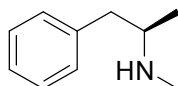
- 25 ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,05 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 3,4-3,7 (m, 4H), 5,36 (s, 2H), 6,03 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,57-7,74 (m, 4H), 7,94 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

Intermedio 80

[(1*R*)-1-Metil-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

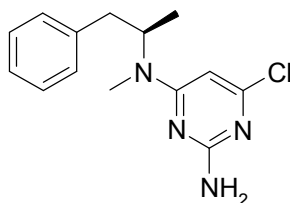
- 5 A una solución en agitación de ácido (2*R*)-1-fenil-2-propanamina D-(-)-tartárico (1,8 g, 6,31 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml) se le añadieron trietilamina (1,4 g, 1,9 ml, 13,9 mmol) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,38 g, 6,31 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (50 ml) y el producto acuoso se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 180 [M+H]⁺.

Intermedio 81

(2*R*)-*N*-metil-1-fenil-2-propanamina

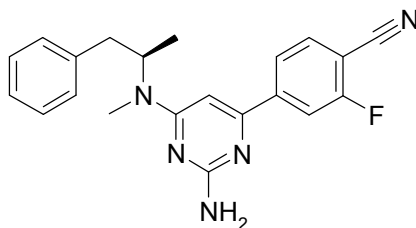
- 10 A una suspensión en agitación de LiAlH₄ (0,77 g, 20,4 mmol) en THF (120 ml) se le añadió gota a gota una solución de [(1*R*)-1-metil-2-feniletil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,4 g, 10,2 mmol) en THF (30,0 ml) a 0°C y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió a 0°C y se inactivó mediante la adición de hielo (1,0 g) y después hidróxido sódico acuoso al 15% (1,0 ml) seguido de agua (0,5 ml). Las sales de litio se recogieron por filtración y se lavaron con Et₂O (200 ml). El filtrado se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo resultante se destiló a presión reducida, produciendo el compuesto del título (1,6 g) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 150 [M+H]⁺.
- 15

Intermedio 82

6-Cloro-*N*⁴-metil-*N*⁴-[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]-2,4-pirimidinadiamina

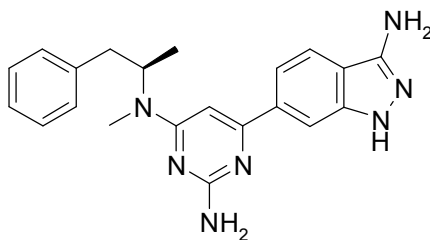
- 20 A una suspensión de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,0 g, 6,10 mmol) y K₂CO₃ (1,69 g, 12,2 mmol) en CH₃CN (6,0 ml) se le añadió (2*R*)-*N*-metil-1-fenil-2-propanamina (1,09 g, 7,32 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 2 horas. La mezcla se filtró y se lavó por EtOAc (50 ml). La solución se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa usando CH₃CN en agua de 45% a 55% (hidrogenocarbonato de amonio al 0,5% en agua) para producir el compuesto del título (910 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 277 [M+H]⁺.
- 25

Intermedio 83

4-(2-Amino-6-{metil[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]amino}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo

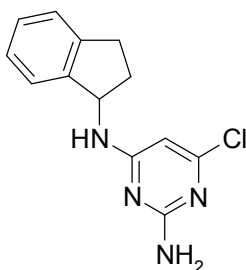
- 30 A una mezcla de 6-cloro-*N*⁴-metil-*N*⁴-[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]-2,4-pirimidinadiamina (0,4 g, 1,45 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,46 g, 1,88 mmol) y Na₂CO₃ (0,38 g, 3,63 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (3 ml) se le añadió Pd(PPh₃)₄ (16 mg, 0,015 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 40 minutos. La mezcla se filtró y se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa usando CH₃CN en agua de 45% al 55% (hidrogenocarbonato de amonio al 0,5% en agua) para producir el compuesto del título (0,42 g) en forma de un sólido de color amarillo.
- 35 LC-MS (ES) m/z = 362 [M+H]⁺.

Ejemplo 64

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]-2,4-pirimidinadiamina

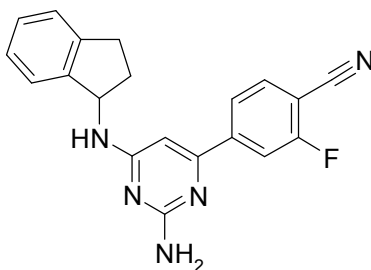
5 A una suspensión de 4-(2-amino-6-{metil[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]amino}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (200 mg, 0,55 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió hidrazina hidrato (2,0 ml, 99%) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se lavó con Et₂O (30 ml) y se secó al vacío para producir el compuesto del título (156 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 374 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,12 (d, *J* = 6,0 Hz, 3H), 2,77-2,89 (m, 6H), 5,36 (s, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,35 (s, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,23-7,27 (m, 4H), 7,49-7,52 (m, 1H), 7,68-7,70 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 84

6-Cloro-*N*⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2,4-pirimidinadiamina

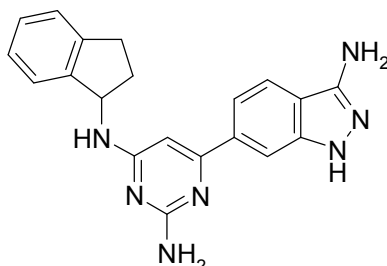
15 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (500 mg, 3,09 mmol), 2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina (500 mg, 3,78 mmol) y trietilamina (2 ml) en NMP (3 ml) se calentó a 160°C durante 2 horas en un sintetizador de microondas BiotageInitiator[®]. La mezcla de reacción se evaporó y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 1:3 de éter de petróleo/THF para producir el compuesto del título (700 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 261 [M+H]⁺.

Intermedio 85

20 4-[2-Amino-6-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

25 Se protegieron con nitrógeno una mezcla de 6-cloro-*N*⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2,4-pirimidinadiamina (700 mg, 2,69 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (797 mg, 3,23 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) y una solución de NaHCO₃ (903 mg, 10,76 mmol) en agua (50 ml). Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (31 mg, 0,0269 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante 16 horas. La mezcla se decantó para retirar los sólidos y la solución se concentró a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía sobre SiO₂ eluyendo con 1:1 de THF:éter de petróleo para producir el compuesto del título (500 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 246 [M+H]⁺.

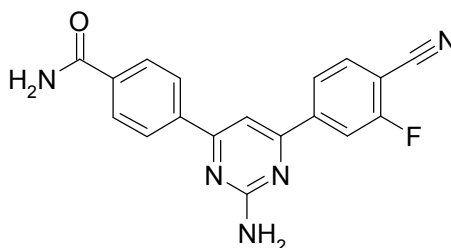
Ejemplo 65

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2,4-pirimidinadiazina

5 A 4-[2-amino-6-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (500 mg, 1,45 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (3 ml, 74,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 1 hora en un sintetizador de microondas BiotageInitiator[®]. Después de la refrigeración, la mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 358 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,81 (s, 1H), 1,90-1,92 (m, 1H), 2,84-3,051 (m, 2H), 5,43 (s, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,12 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 7,23-7,48 (m, 6H), 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,58 (s, 1H).

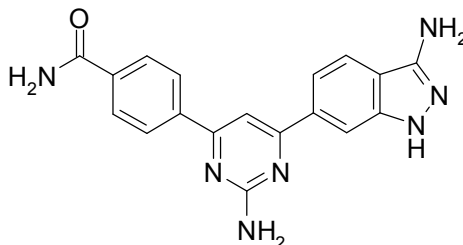
Intermedio 86

4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]benzamida



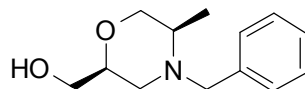
15 Una mezcla de 4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (400 mg, 1,61 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida (397,0 mg, 2,41 mmol), Pd(PPh₃)₄ (185 mg, 0,16 mmol) y Na₂CO₃ (427 mg, 4,02 mmol) en 1,4-dioxano (60 ml) y agua (20,0 ml) se agitó y se calentó a 110°C durante 1 hora en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (100 ml) y agua (100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron Na₂CO₃, se filtraron y se concentraron a sequedad. La purificación por cromatografía sobre SiO₂ usando 4:1 de éter de petróleo/THF como eluyente produjo el compuesto del título (190 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 334 [M+H]^+$.

Ejemplo 66

4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]benzamida

25 A una suspensión de 4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]benzamida (200 mg, 0,6 mmol) en etanol (2,0 ml) se le añadió hidrazina hidrato (2,0 ml, al 99%) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C en condiciones de microondas con agitación durante 40 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó por EtOAc (100 ml) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre SiO₂ usando 1:3 de éter de petróleo/THF como eluyente para producir el compuesto del título (25 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 346,0 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 5,45 (s, 2H), 6,81 (s, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,79-7,82 (m, 3H), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30-8,31 (m, 2H), 11,66 (s, 1H).

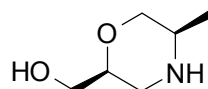
Intermedio 87

[(2*S*,5*R*)-5-Metil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metanol

Se preparó de acuerdo con compuestos similares indicados por Breuning et al., *Eur. J. Org. Chem* **2007**, 2100-2106.

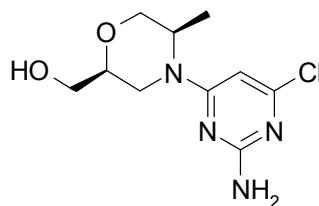
- 5 A una solución en agitación de (2*R*)-2-[(fenilmetil)amino]-1-propanol (1,65 g, 9,99 mmol) en tolueno (50 ml) se le añadió (*R*)-(-)-epiclorohidrina (1,02 ml, 12,98 mmol) seguido de perclorato de litio (1,062 g, 9,99 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 2 días, el análisis por TLC (metanol al 5%-diclorometano) mostró que sólo quedaba una cantidad residual de material de partida y un producto principal. Después, se añadió una solución de metóxido sódico (al 25% en peso en CH₃OH) (5,71 ml, 24,96 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días.
- 10 Se añadió NH₄Cl ac. saturado (75 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (cartucho de sílice Analogix RS-120) eluyendo con EtOAc al 20-50%-hexanos para producir el compuesto del título (1,11 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) m/z = 222 [M+H]⁺. [α]_D = -5,2 (c = 1,55, CH₃OH, 23,5°C)

15 Intermedio 88

[(2*S*,5*R*)-5-Metil-2-morfolinil]metanol

- A una solución en agitación de [(2*S*,5*R*)-5-metil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metanol (1,05 g, 4,74 mmol) en etanol (15 ml) se le añadió ácido clorhídrico (concentrado, 12 M) (0,435 ml, 5,22 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno para desgasificarla, después se añadió paladio al 10% sobre carbono (Degussa Type E101 NE/W, húmedo al 50%) (150 mg, 0,070 mmol) y la mezcla se purgó con hidrógeno y después se agitó en el globo. Después de agitar durante 4 h, el análisis por TLC (EtOAc al 50%-hexanos) no mostró material de partida pero sí el producto inicial. La mezcla se desgasificó con nitrógeno, se filtró a través de Celite y se evaporó a sequedad para producir el compuesto del título (880 mg) en forma de la sal hidrocloreto. ¹H RMN (400 MHz, D₂O): δ 3,72-3,92 (m, 3H), 3,48-3,69 (m, 3H), 3,13-3,24 (m, 1H), 3,04-3,13 (m, 1H), 1,34 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
- 20
- 25

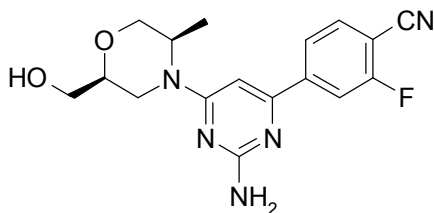
Intermedio 89

[(2*S*,5*R*)-4-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metanol

- En un recipiente para microondas de 2-5 ml se añadió base de Hunig (0,59 ml, 3,35 mmol) a hidrocloreto de [(2*S*,5*R*)-5-metil-2-morfolinil]metanol (208 mg, 1,12 mmol) en CH₃CN (3 ml) y después se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (174 mg, 1,06 mmol). La mezcla se calentó con agitación en un reactor de microondas a 160°C durante 1 hora. El análisis por HPLC indicó una conversión completa. La mezcla se filtró a través de un filtro de disco de 0,45 μm, se evaporó y el producto se purificó adicionalmente por cromatografía (columna de sílice Analogix SF25 de 40 g) eluyendo con CH₃OH al 2-5%-CHCl₃ para producir el compuesto del título (258 mg) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 260 [M+H]⁺.
- 30
- 35

Intermedio 90

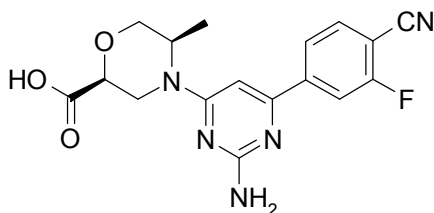
4-{2-Amino-6-[(2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



5 En un recipiente que puede cerrarse herméticamente de 10-20 ml se añadieron ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (163 mg, 0,986 mmol), [(2S,5R)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metanol (232 mg, 0,897 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno para desgasificarla, después se añadió Pd(PPh₃)₄ (104 mg, 0,090 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante una noche. Los análisis por HPLC y CLEM indicaron un producto formado con una pequeña cantidad de material de partida de pirimidina restante. Se añadieron 50 mg más de ácido borónico y la reacción se sometió a microondas a 120°C durante 30 minutos. Aún quedaba 10% de material de partida pero la reacción se trató por dilución con tolueno y agua. La capa acuosa se extrajo con tolueno (2 x 5 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-40 g) eluyendo con CH₃OH al 2-10%-CHCl₃. El compuesto del título (193 mg) se obtuvo en forma de una espuma de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 344 [M+H]⁺.

15 Intermedio 91

Ácido (2S,5R)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinacarboxílico

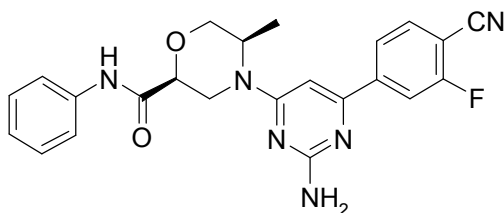


20 Se preparó una solución madre de oxidante de acuerdo con Zhao et al. (*Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 5323) disolviendo H₅IO₆ (11,4 g, 50 mmol) y CrO₃ (23 mg, al 1,15% en mol) en CH₃CN húmedo (agua al 0,75%) hasta un volumen de 114 ml (se emplearon aproximadamente 2 h para la disolución). Esta solución madre es 0,439 M en H₅IO₆ y 0,00202 M en CrO₃.

25 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se colocaron 4-{2-amino-6-[(2S,5R)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (188 mg, 0,548 mmol) y CH₃CN húmedo (agua al 0,75%, 4,5 ml), la solución en agitación se enfrió en un baño de hielo y se añadieron muy lentamente gota a gota 4,37 ml de la solución madre anterior (durante 10 minutos). Después de 2 horas, se observó una pequeña cantidad de material de partida mediante análisis por TLC (se añadió NaHCO₃ a un alícuota, CH₃OH al 5%-CHCl₃) así que la reacción se puso en el frigorífico durante una noche. En ese momento no quedaba más material de partida según se determinó mediante análisis por TLC. La reacción se interrumpió mediante la adición de Na₂HPO₄ (0,5 g) en 5 ml de agua. Después de agitar durante unos minutos, la mezcla se volvió turbia y el pH = 5. El producto se extrajo con EtOAc (5 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHSO₃ al 5% y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título en bruto (102 mg) en forma de un producto de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 358 [M+H]⁺.

Intermedio 92

(2S,5R)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-N-fenil-2-morfolinacarboxamida

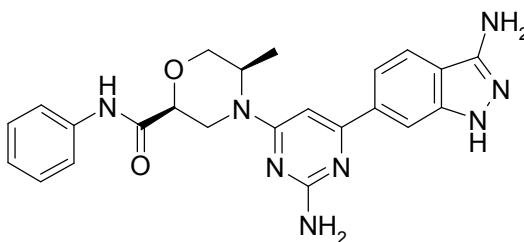


35

Un vial 5 ml se cargó con ácido (2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinacarboxílico (72 mg, 0,201 mmol), HOBT (29,9 mg, 0,222 mmol) y DMF (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó, se enfrió en un baño de hielo y después se añadió EDC (42,5 mg, 0,222 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió anilina (0,020 ml, 0,222 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y en agitación. A las 2 y 4 horas, no hubo ningún cambio en el progreso. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, NaHCO₃ saturado y salmuera y se secó (MgSO₄). Después de la filtración, el filtrado se concentró y el producto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF-4 g) eluyendo con EtOAc al 20-50%-CHCl₃ para producir el compuesto del título (59 mg) en forma de un aceite de color naranja claro. LC-MS (ES) *m/z* = 433 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 67

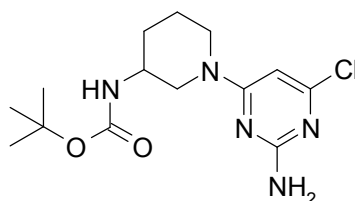
(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida



Se disolvió (2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (57 mg, 0,132 mmol) en etanol (3 ml) con agitación en un recipiente para microondas de 5 ml. Se añadió hidrazina monohidrato (150 μ l, 3,09 mmol) y la mezcla se tapó y se calentó a 100°C en un baño de aceite durante 24 horas. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix RS-4 g) eluyendo con 90:10:1 de CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH ac. conc. produjo el compuesto del título (19 mg, 0,041 mmol, rendimiento de 30,8%) en forma de una película/espuma incolora. El análisis por RMN mostró un pico de disolvente residual con singletes a 1,9 y 3,36, por lo que el material se destiló azeotrópicamente con CH₃CN y después se trituró para dar un polvo de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 3,04 (s a, 1H), 3,82 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,07-4,23 (m, 1H), 4,53 (s a, 2H), 5,39 (s a, 2H), 6,22 (s a, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69-7,78 (m, 3H), 7,96 (s, 1H), 9,87 (s a, 1H), 11,52 (s, 1H).

25 Intermedio 93

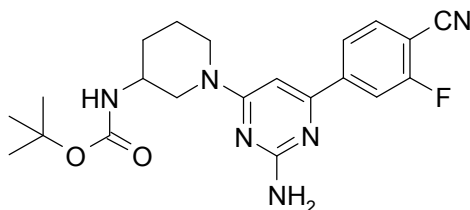
[1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (3,33 g, 20,30 mmol) a una mezcla en agitación de 3-*N*-Boc-aminopiperidina (4,28 g, 21,4 mmol) y K₂CO₃ (2,95 g, 21,4 mmol) en etanol (50 ml). La reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. El análisis por HPLC indicó la conversión completa. A la mezcla caliente se le añadió lentamente agua (50 ml), y después se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1:1 de etanol:agua (50 ml) y se secó para producir el compuesto del título (5,98 g) en forma de un polvo de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 328 [M+H]⁺.

Intermedio 94

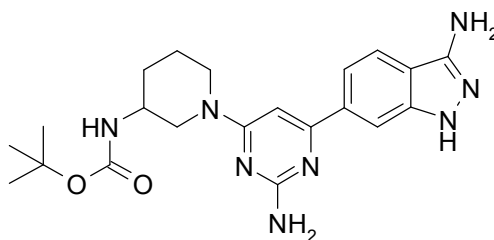
{1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 Se añadieron carbonato potásico (0,843 g, 6,10 mmol) y agua (5 ml) a una mezcla en agitación de [1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1 g, 3,05 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,654 g, 3,97 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Después de la desgasificación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,176 g, 0,153 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100°C en un baño de aceite durante una noche. El análisis por HPLC mostró que la conversión se había completado. La mezcla enfriada se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el residuo en bruto, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix SF25-40 g) eluyendo con EtOAc al 15-50%-CHCl₃ para producir el compuesto del título (1,22 g) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 413 [M+H]⁺.

Ejemplo 68

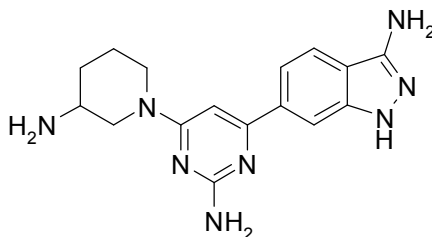
{1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



15 Se añadieron {1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,2 g, 2,91 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y etanol (5 ml) a un recipiente para microondas de 10-20 ml y se añadió hidrazina monohidrato (1,41 ml, 29,1 mmol). El recipiente se tapó y se calentó en un reactor de microondas durante 45 minutos a 120°C. El análisis por HPLC mostró ~25% de material de partida restante, por lo que se añadieron 5 equivalentes más de hidrazina (0,71 ml) y el calentamiento en microondas se continuó durante 45 minutos. El análisis por HPLC indicó la conversión completa. La mezcla se filtró a través de un disco de nylon de 0,45 μm, lavando con una cantidad mínima de etanol. El filtrado se calentó con agitación y se añadió gota a gota agua hasta que la solución quedó ligeramente turbia (~25 ml de agua). Después de dejar enfriar a temperatura ambiente con agitación, el sólido se recogió por filtración, se lavó con 2:1 de agua:etanol y se secó al aire para producir el compuesto del título (875 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 425 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,38 (s, 9H), 1,43 (s a, 2H), 1,74 (s a, 1H), 1,86 (s a, 1H), 2,86 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 3,35 (s, 1H), 4,11 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,26 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 95

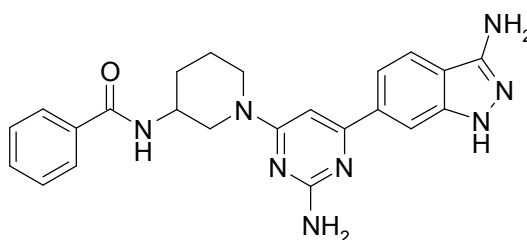
30 6-[2-Amino-6-(3-amino-1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



Se añadió en porciones {1-[2-amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (865 mg, 2,04 mmol) a ácido clorhídrico enfriado con hielo (acuoso concentrado) (8 ml, 96 mmol) con agitación. Se formó una masa sólida de color amarillo. El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a

temperatura ambiente con agitación. El análisis por HPLC indicó la conversión completa. La mezcla se diluyó con agua enfriada con hielo (20 ml) y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en etanol (15 ml) y se evaporó, seguido de suspensión en CH₃CN (15 ml) y evaporación. Después, el residuo se trituró con isopropanol (10 ml), se filtró, se lavó con isopropanol seguido de hexanos y se secó al vacío para producir una sal HCl del compuesto del título (761 mg) en forma de un polvo de color amarillo. Se suspendió una porción de 140 mg en CH₃OH (2 ml) y agua (1 ml) y se neutralizó a pH 10 con NaOH 1 N. La solución se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa automatizada Gilson (Gemini Phenomenex C18 5 μ , 100 x 300 mm), eluyendo con CH₃CN al 5-90%-agua + NH₄OH al 0,1%). Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron y se secaron para producir el compuesto del título (72 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 325 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15-1,29 (m, 1H), 1,31-1,46 (m, 1H), 1,51 (s a, 2H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,87 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 2,53-2,68 (m, 2H), 2,83 (t, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,30 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,03 (s a, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

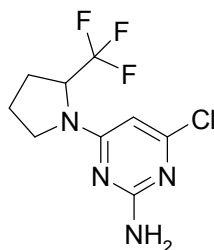
Ejemplo 69

N-{1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida

Se añadió bicarbonato sódico (145 mg, 1,73 mmol) a una solución de trihidrocloruro de 6-[2-amino-6-(3-amino-1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (150 mg, 0,346 mmol) en agua (1,5 ml) con agitación. Se añadió tetrahidrofurano (THF) (1,5 ml), la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota cloruro de benzoilo (0,044 ml, 0,380 mmol) con agitación. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. El análisis por LCMS mostró el material de partida restante, el producto y la bis-benzoilación. Se añadieron 40 μ l más de cloruro de benzoilo y 145 mg de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 1 hora. El análisis por HPLC mostró que se había completado la conversión en el producto multi-benzotilado. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se evaporó. El producto en bruto se suspendió en CH₃OH (8 ml), se añadió 1 ml de HCl acuoso concentrado y la mezcla se agitó durante 3 días a 65°C. El análisis por HPLC mostró la conversión en el producto deseado. La mezcla se concentró hasta alcanzar un volumen de ~2 ml, después se diluyó con CH₃CN (~8 ml) y se calentó. A la solución caliente se le añadió más cantidad de CH₃CN hasta que se volvió turbia. La mezcla se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con CH₃CN, después con Et₂O y finalmente con hexanos. El secado produjo el dihidrocloruro del compuesto del título (156 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. Una porción de 100 mg se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa automatizada Gilson (Gemini Phenomenex C18 5 μ , 100 x 300 mm), eluyendo con CH₃CN al 5-90%-agua + NH₄OH al 0,1%) para dar el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 429 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,43-1,60 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,76-1,86 (m, 1H), 1,92-2,03 (m, 1H), 2,87-3,00 (m, 2H), 3,83-3,95 (m, 1H), 4,27-4,39 (m, 1H), 4,49 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 7,50-7,54 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 96

4-Cloro-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina

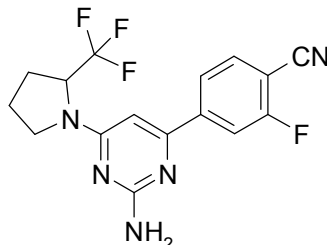


Se añadió 2-amino-4,6-dicloropirimidina (143 mg, 0,870 mmol) a una mezcla en agitación de 2-trifluorometil pirrolidina (121 mg, 0,870 mmol) y base de Hunig (0,23 ml, 1,31 mmol) en CH₃CN (2,5 ml) en un recipiente para microondas. La reacción se tapó y se calentó en un reactor de microondas durante 1 hora. La cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Analogix RS-12 g) eluyendo con EtOAc al 5-10%-CHCl₃ dio el compuesto del título (85 mg) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, * representa un rotámero secundario): δ 1,96-2,15 (m,

2H), 2,15-2,32 (m, 2H), 3,37-3,52 (m, 1H), 3,54-3,65 (m, 1H), 4,82,5,60* (s a, 1H), 5,00 (s a, 2H), 5,94,6,72* (s, 1H).

Intermedio 97

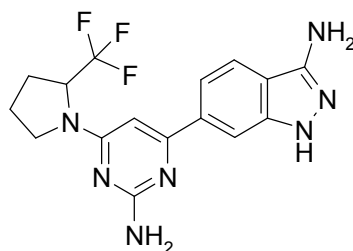
4-{2-Amino-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



5 Se añadieron carbonato potásico (129 mg, 0,934 mmol) y agua (1,5 ml) a una mezcla en agitación de 4-cloro-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina (83 mg, 0,311 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (61,6 mg, 0,374 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml). Después de la desgasificación, se añadió Pd(PPh₃)₄ (29 mg, 0,025 mmol) y el recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100°C en un baño de aceite durante una noche. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con agua. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (Analogix RS-4 g) eluyendo con EtOAc al 5-20%-CHCl₃ produjo el compuesto del título (65 mg) en forma de una espuma de color blanco. La muestra contenía una pequeña cantidad de PH₃P/Ph₃PO por RMN, pero era adecuada para reacciones posteriores. LC-MS (ES) m/z = 352 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 70

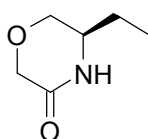
6-{2-Amino-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



20 Se disolvió 4-{2-amino-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (60 mg, 0,17 mmol) en etanol (1,5 ml) con agitación en un recipiente para microondas de 5 ml. Se añadió hidrazina monohidrato (0,207 ml, 4,27 mmol) y la mezcla se tapó y se calentó a 100°C en un baño de aceite durante una noche. El análisis por HPLC mostró que la conversión se había completado. La mezcla caliente se filtró a través de un disco de filtro de 0,2 µm, aclarando con etanol (1 ml). Se añadió agua (~3 ml) para el filtrado con agitación y la mezcla se calentó para evaporar la mayor parte del etanol hasta un volumen de ~4 ml. La mezcla se dejó enfriar con agitación a temperatura ambiente, en el momento en el que un poco de producto precipitaba en forma de una goma. La agitación se continuó durante aproximadamente una hora y el precipitado se volvió un sólido de color blanco fluido, que se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (42 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 364 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,98-2,08 (m, 2H), 2,08-2,23 (m, 2H), 3,49-3,60 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 5,06-5,17 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,22 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

30 Intermedio 98

(5R)-5-Etil-3-morfolinona

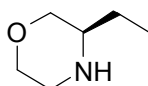


35 Se enfrió NaH (1,51 g, 37,9 mmol) en tolueno seco (10 ml) a 0°C en una atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota (2R)-2-amino-1-butanol (1,5 g, 16,8 mmol) en tolueno (5 ml). La mezcla se agitó durante 20 minutos, calentándola a temperatura ambiente, y se añadió gota a gota cloruro de cloroacetilo (1,5 ml, 18,9 mmol) en tolueno

- (5 ml). Se observó una exotermia, así que la mezcla se enfrió en un baño de hielo durante la adición. Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se calentó a 110°C durante una noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron en porciones 5 g de cloruro de amonio. La mezcla se agitó durante 20 minutos y se filtró. La torta de filtro se lavó con tolueno y se desechó. El filtrado se concentró para dar un aceite de color naranja que se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía sobre SiO₂ (gradiente: CH₂Cl₂ al 100% a 90:10:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para producir el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color amarillo. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 0,96 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,52-1,63 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 1H), 4,07-4,20 (m, 2H), 7,55 (s a, 1H).

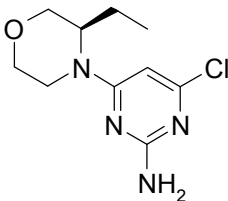
Intermedio 99

- 10 (3
- R*
-)-3-Etilmorfolina



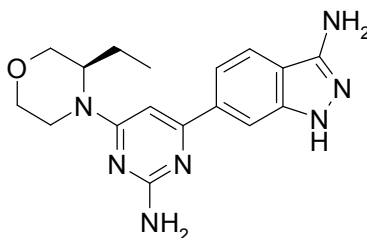
- Una solución de LiAlH₄ 1 M en THF (7,7 ml, 7,7 mmol) se enfrió en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota una solución de (5*R*)-5-etil-3-morfolinona (500 mg, 3,87 mmol) en THF (10 ml) y la solución se calentó a 70°C durante 16 horas. Después de aproximadamente 2 horas, se formó un precipitado espeso de color blanco. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con agua (1 ml), NaOH 2 M (1 ml) y agua (4 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se filtró a través de celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc y se desechó. El filtrado se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se filtró. Se añadió HCl en éter (3,87 ml, 3,87 mmol) produciendo una solución turbia y el disolvente se evaporó para producir la sal HCl del compuesto del título (251 mg) en forma de un sólido de color naranja. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88-0,97 (m, 3H), 1,46-1,72 (m, 2H), 2,91-3,18 (m, 3H), 3,46 (dd, *J* = 12,3, 10,2 Hz, 1H), 3,71 (td, *J* = 11,8, 2,7 Hz, 1H), 3,82-3,97 (m, 2H), 9,68 (s a, 2H).

Intermedio 100

4-Cloro-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

- A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (240 mg, 1,46 mmol) en CH₃CN (8 ml) se le añadieron (3*R*)-3-etilmorfolina (244 mg, 1,61 mmol) y base de Hunig (1,02 ml, 5,85 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 150°C durante un total de 3 horas, comprobando el progreso de la reacción a intervalos regulares. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El material resultante se trituró con Et₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (307 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 243, 245 [M+H]⁺.

Ejemplo 71

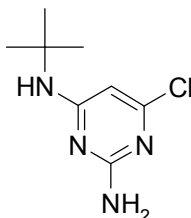
6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

- En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4-cloro-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (140 mg, 0,58 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,114 g, 0,69 mmol) en 1,4-dioxano (9 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,76 g, 0,066 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la

mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 3 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos y otras impurezas insolubles formadas durante la reacción se filtraron y el filtrado se concentró. El sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a 90/10/1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) produjo una mezcla del producto de Suzuki deseado con óxido de trifenilfosfina. LC-MS (ES) m/z = 328 [M+H]⁺. En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron el producto en bruto que contenía el producto de Suzuki 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo e hidrazina monohidrato (0,42 ml) en EtOH (6 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 días. La reacción se filtró para retirar algunas impurezas y el filtrado se concentró. El sólido resultante se disolvió en una mezcla de CH₃CN/H₂O/DMSO y se purificó por una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). El CH₃CN se evaporó y se añadió NaHCO₃ acuoso saturado al agua restante, donde se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se trituró en Et₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 340 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,63-1,80 (m, 2H), 3,09 (td, *J* = 12,8, 3,2 Hz, 1H), 3,37-3,46 (m, 2H), 3,51 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,80-3,91 (m, 2H), 4,30 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s a, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 101

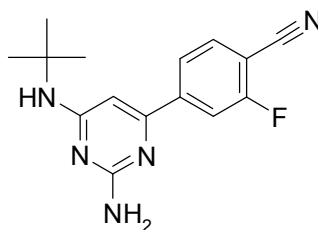
6-Cloro-*N*^t-(1,1-dimetiletil)-2,4-pirimidinadiamina



A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (400 mg, 2,44 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadieron (1,1-dimetiletil)amina (0,34 ml, 3,17 mmol) y trietilamina (1,36 ml, 9,76 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 170°C durante un total de 2,25 horas, comprobando el progreso de la reacción a intervalos regulares. La mezcla se enfrió y se evaporó. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El sólido resultante se trituró con Et₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (440 mg). LC-MS (ES) m/z = 201, 203 [M+H]⁺.

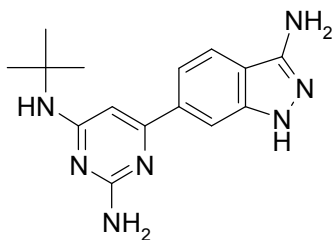
Intermedio 102

4-{2-Amino-6-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



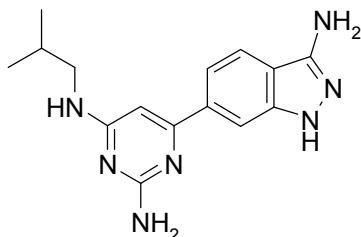
En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 6-cloro-*N*^t-(1,1-dimetiletil)-2,4-pirimidinadiamina (440 mg, 2,19 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,416 g, 2,52 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (4 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,127 g, 0,11 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 95°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos y otras impurezas insolubles formadas durante la reacción se filtraron y el filtrado de color naranja se concentró. El sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se disolvió en DMSO y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones se evaporaron y los sólidos se trituraron en Et₂O y se filtraron para producir el compuesto del título (553 mg). LC-MS (ES) m/z = 286 [M+H]⁺.

Ejemplo 72

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(1,1-dimetiletil)-2,4-pirimidinadiazamina

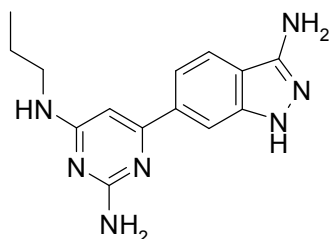
5 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4-{2-amino-6-[(1,1-dimetiletil)amino]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (500 mg, 1,25 mmol) e hidrazina monohidrato (1,22 ml) en EtOH (8 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 22 horas. La solución se concentró, se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂. La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en una mezcla de CH₃CN/agua/CH₃OH/DMSO y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones se evaporaron, se añadió carbonato potásico acuoso al residuo y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (x 2) y DCM (x 2). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró, se concentró y se destiló azeotrópicamente con CH₃CN para dar un sólido de color pardo. A los sólidos se les añadió una cantidad mínima de acetonitrilo y la mezcla resultante se sonicó. Se formó un precipitado de color blanco que se filtró y se lavó con hexanos y Et₂O para producir el compuesto del título (102 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 298 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,42 (s, 9H), 5,36 (s, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Ejemplo 73

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(2-metilpropil)-2,4-pirimidinadiazamina

20 A 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,39 ml, 2,82 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió (2-metilpropil)amina (57,7 mg, 0,79 mmol) y la solución resultante se calentó a 95°C durante una noche. Se añadieron 0,5 equiv. más de (2-metilpropil)amina y 0,5 equiv. de trietilamina y la mezcla de reacción se calentó a 95°C durante una noche. La solución de color pardo se enfrió y se concentró. El sólido resultante se disolvió en una mezcla de CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1% y se purificó por RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones se evaporaron y el material resultante se trituró con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para producir una sal TFA del compuesto del título (19 mg). LC-MS (ES) m/z = 298 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,99 (m, 1H), 3,36-3,40 (m, 2H), 6,41 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,95-7,99 (m, 1H).

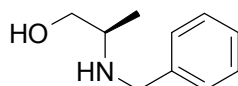
Ejemplo 74

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-propil-2,4-pirimidinadiazamina

5 A 6-[2-amino-6-(metilsulfonyl)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (300 mg, 0,56 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió trietilamina (0,39 ml, 2,82 mmol) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió propilamina (50 mg, 0,84 mmol) y la solución resultante se calentó en un microondas a 160°C durante 2 horas y a 180°C durante 1 hora. La solución de color pardo se enfrió y se concentró. El sólido resultante se disolvió en una mezcla de CH₃CN/H₂O/TFA al 0,1% y se purificó por una RPHPLC Gilson (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones se evaporaron y el material resultante se trituró con Et₂O, se filtró y se secó al vacío para producir una sal TFA del compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color pardo claro brillante. LC-MS (ES) *m/z* = 284 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,65-1,75 (m, 2H), 3,5 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H).

10 Intermedio 103

(2*R*)-2-[(Fenilmetil)amino]-1-propanol

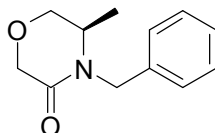


15 A (2*R*)-2-amino-1-propanol (4,5 g, 60 mmol) en tolueno (120 ml) se le añadió benzaldehído (636 ml). Se puso un purgador Dean-Stark en el matraz y la mezcla de reacción se calentó a reflujo hasta que no se desprendió más agua. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo resultante se disolvió en etanol (120 ml) y se trató con NaBH₄ (5,67 g, 150 mmol) a 0°C seguido de suficiente cantidad de HCl 4 N en dioxano para ajustar el pH a 2. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se disolvió en HCl ac. 1 N (200 ml) y se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Después, la fase acuosa se ajustó a pH >13 con NaOH acuoso 6 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (9,44 g, 95%) en forma de un aceite incoloro que solidificó a alto vacío. LC-MS (ES) *m/z* = 166,2 [M+H]⁺

20

Intermedio 104

(5*R*)-5-Metil-4-(fenilmetil)-3-morfolinona

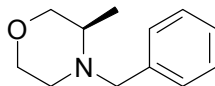


25 A (2*R*)-2-[(fenilmetil)amino]-1-propanol (8,43 g, 51 mmol) en THF (50 ml) se le añadió una solución de K₂CO₃ (21,15 g, 153 mmol) en agua (50 ml). A la mezcla resultante a 0°C se le añadió lentamente mediante una jeringa cloruro de cloroacetilo cloruro (5,7 ml, 71,4 mmol) con agitación vigorosa y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 0°C. Se añadió una solución acuosa al 50% de NaOH para ajustar el pH >13 y la mezcla resultante se calentó durante una noche a temperatura ambiente. La solución se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 200 ml) y la capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (rendimiento de 100% en bruto) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) *m/z* = 206 [M+H]⁺

30

Intermedio 105

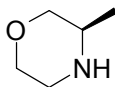
(3*R*)-3-Metil-4-(fenilmetil)morfolina



35 A una solución de (5*R*)-5-metil-4-(fenilmetil)-3-morfolinona (11,7 g, 57 mmol) en tolueno (140 ml) a 0°C se le añadió lentamente hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio (Red-Al) (35 ml, 3 ml/g de morfolinona) mediante un embudo de adición y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 60°C. La reacción se enfrió a 0°C y se interrumpió mediante la adición gota a gota de NaOH acuoso 1 N (15 ml). La mezcla resultante se repartió entre Et₂O (100 ml) y NaOH acuoso 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con Et₂O (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se destiló azeotrópicamente con CH₃OH (50 ml) para producir el compuesto del título (10,69 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) *m/z* = 192 [M+H]⁺

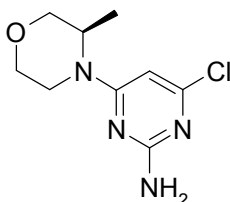
40

Intermedio 106

(3*R*)-3-Metilmorfolina

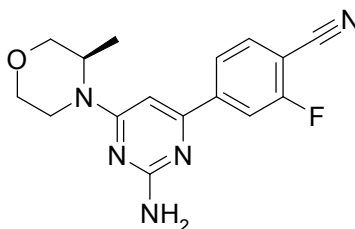
5 A (3*R*)-3-metil-4-(fenilmetil)morfolina (10,7 g, 56 mmol) en CH₃OH (110 ml) se le añadieron HCl acuoso 6 N (9,3 ml) y Pd/C (1,07 g, al 10% en peso) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (sistema de globo). La mezcla se filtró a través de un filtro de fibra de vidrio y la torta de filtro se lavó con CH₃OH. El filtrado combinado se concentró y se destiló azeotrópicamente con CH₃OH (4 x 100 ml) para producir la sal HCl del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo que se solidificó a alto vacío (7,91 g). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 3,95-4,05 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,47-3,54 (m, 1H), 3,38-3,47 (m, 1H), 3,30-3,34 (m, 1H), 3,18-3,28 (m, 1H), 1,29 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H).

Intermedio 107

4-Cloro-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

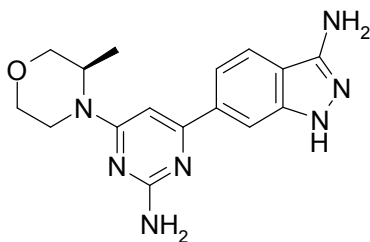
15 A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (500 mg, 3,05 mmol) en CH₃OH (10 ml) se le añadieron hidrocloreto de (3*R*)-3-metilmorfolina (441 mg, 3,2 mmol) y trietilamina (1,28 ml, 9,2 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 120°C durante 35 minutos. Comenzó a formarse un subproducto. Se añadieron 0,5 equiv. de hidrocloreto de (3*R*)-3-metilmorfolina y 0,2 ml de trietilamina y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 50°C durante 3 días y en un microondas a 100°C durante 3 horas. La mezcla se enfrió, se evaporó al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El material resultante se trituró con Et₂O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (524 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 229, 231 [M+H]⁺.

Intermedio 108

4-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

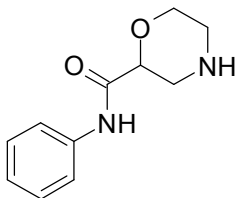
25 En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4-cloro-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (500 mg, 2,19 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,397 g, 2,4 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml), y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,126 g, 0,11 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 95°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos y otras impurezas insolubles formados durante la reacción se filtraron y el filtrado de color naranja se concentró. El sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El sólido resultante se disolvió en CH₂Cl₂ y se purificó por cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (gradiente: CH₂Cl₂ de 100% a 15% de 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH). Las fracciones se evaporaron y los sólidos se trituraron con Et₂O y se filtraron para producir el compuesto del título (403 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 314 [M+H]⁺.

Ejemplo 75

6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

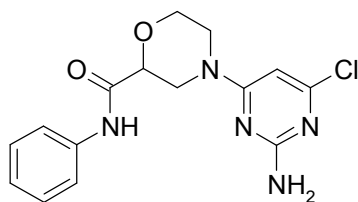
5 A una solución de 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-2-fluorobenzonitrilo (400 mg, 1,28 mmol) en EtOH (12 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1,25 ml, 25,5 mmol) y la suspensión resultante se agitó a 95°C durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (1 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se disolvió en una mezcla de CH₃CN/agua/DMSO y se purificó por RPHPLC (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para producir un sal TFA del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. Una porción de este material (180 mg) se trató con carbonato potásico en agua. La mezcla acuosa se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (69 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 326 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 3,11 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,56-3,63 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Hz, 1H), 4,05-4,14 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1 H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 109

N-Fenil-2-morfolinacarboxamida

20 A una solución en agitación de ácido 4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2-morfolinacarboxílico (500 mg, 2,16 mmol) en DMF seca (2 ml) a 0°C se le añadieron EDCI (456 mg, 2,38 mmol), HOBT (331 mg, 2,16 mmol) y anilina (0,22 ml, 2,38 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se evaporó y el residuo resultante se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se evaporaron. A este material en bruto disuelto en CH₂Cl₂/CH₃OH (3 ml/0,3 ml) se le añadió TFA (1,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se concentró y se secó al vacío para producir un aceite de color pardo claro. Se añadieron Et₂O y hexanos y se formó un precipitado. La mezcla se sonicó y se filtró para producir el compuesto del título (604 mg). LC-MS (ES) m/z = 207 [M+H]⁺.

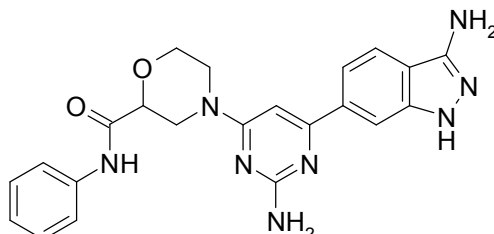
Intermedio 110

4-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

35 A 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (160 mg, 0,98 mmol) en CH₃CN (5 ml) se le añadieron *N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (400 mg, 1,25 mmol) y trietilamina (0,68 ml, 4,88 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un microondas a 140°C durante 25 minutos. La reacción se enfrió y se formó un precipitado. La mezcla se filtró y el filtrado se evaporó. El residuo resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH₂Cl₂ (2 x). Los

extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se combinó con los sólidos filtrados con anterioridad y el material combinado se trituroó con Et_2O y se secó al vacío para producir el compuesto del título (306 mg). LC-MS (ES) $m/z = 334, 336$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

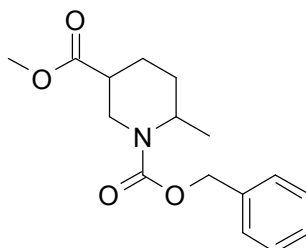
Ejemplo 76

5 4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron 4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (290 mg, 0,87 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,172 g, 1,04 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml). Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (4 ml) y la mezcla resultante se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0,050 g, 0,043 mmol), el recipiente se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 95°C durante una noche. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los sólidos y otras impurezas insolubles formados durante la reacción se filtraron y el filtrado se concentró. El sólido resultante se repartió entre EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc (2 x) y CH_2Cl_2 (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. El producto de Suzuki en bruto resultante contenía óxido de trifenilfosfina. LC-MS (ES) $m/z = 419$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. En un tubo de 25 ml que puede cerrarse herméticamente en una atmósfera de nitrógeno se combinaron el producto de Suzuki en bruto 4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida e hidrazina monohidrato (0,64 ml) en EtOH (8 ml). El vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 14 h y a 90°C durante 8 h. El precipitado de color verde que se formó durante la reacción y que contenía impurezas se filtró y el filtrado se concentró. La trituration en EtOAc/Hexano y después con $\text{EtOH/Et}_2\text{O}$ dio un sólido de color gris que contenía impurezas que se filtraron y el filtrado se evaporó. Se añadió CH_3OH y se formó un precipitado de color blanco. Se añadieron algunos hexanos y agua y la mezcla se sonicó. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío durante una noche para producir el compuesto del título (85 mg, 21%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,99-3,16 (m, 2H), 3,70 (td, $J = 11,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,09 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,65 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,23 (s a, 2H), 6,68 (s, 1H), 7,09 (t, $J = 7,45$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,69-7,74 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 111

1-(Fenilmetil)-6-metil-1,3-piperidinadicarboxilato de cis-3-metilo



Se añadió una solución de 6-metilnicotinato de metilo (50 g, 331 mmol, 1 equiv.) en CH_3OH (400 ml) y HCl conc. (26 ml) a una suspensión de óxido de platino (IV) (2,0 g) en 50 ml de $\text{CH}_3\text{OH/agua}$ (4/1) en una Botella Parr. La mezcla se hidrogenó a temperatura ambiente en una atmósfera de 413,68 kPa (60 psi) de gas hidrógeno durante 4,5 horas. Después, la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y después se extrajo con 500 ml de tolueno, en aproximadamente 77 g de jarabe. Este residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (500 ml) y se enfrió en un baño de hielo. A esta solución en agitación se le añadió DMAP (0,4 g, 3,31 mmol) seguido de la adición en porciones de TEA (101 ml, 728 mmol, 2,2 equiv.). Se formó una suspensión cuando se añadió el TEA. Esta mezcla se enfrió a 15°C . A la suspensión resultante se le añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (52 ml, 364 mmol, 1,1 equiv.) durante un periodo de 25 minutos de modo que la temp. de la mezcla se mantuvo a $15\text{-}20^\circ\text{C}$. Después de que se completara la adición de cloroformiato de bencilo, la mezcla se enfrió en agitación con un baño de hielo durante 30 minutos más y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Esta mezcla se lavó con 300 ml de HCl 1 N frío. El extracto orgánico se concentró al vacío. El residuo se repartió entre tolueno (400 ml), MTBE (200 ml) y agua (250 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite (97 g) en forma del producto en bruto. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de

elución de EtOAc en hexano dio 64,4 g (rendimiento de 65%) del compuesto del título. LC-MS (ES) $m/z = 292$ $[M+H]^+$.

Resolución del Intermedio 111:

- 5 El Intermedio 111 puede resolverse por HPLC quiral de fase estacionaria, SFC o cristalización de una sal tartrato. Para el análisis por HPLC y la resolución preparativa se usaron las siguientes condiciones:

Método de Separación:

Se usó HPLC para la analítica y la SFC era separación quiral preparativa.

Método de separación analítica:

Instrumento: HPLC analítica Shimadzu 20-AB

- 10 Columna: ChiralPak AD-3, 150 x 4,6 mm de D.I.

Fase móvil: A para Hex (DEA al 0,1%) y B para etanol

Gradiente: B al 15%

Caudal: 1 ml/min

Longitud de onda: 220 nm

- 15 **Método de separación preparativa:**

Instrumento: SFC preparativa Berger SFCIII

Columna: ChiralPak IC-H, 250 x 30 mm de D.I.

Fase móvil: A para SFC de CO_2 y B para 2-Propanol

Gradiente: 75:25 de A:B

- 20 Caudal: 90 ml/min

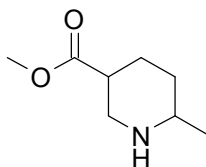
Preparación de muestra: disuelta en 2-Propanol, 200 mg/ml

Inyección: 1 ml por inyección.

La resolución por cristalización de la sal tartrato se describe en el siguiente ejemplo para producir el intermedio 113.

Intermedio 112

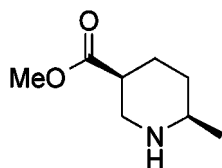
- 25 6-metil-3-piperidinacarboxilato de cis-metilo



- 30 Se añadió una solución de 1-(fenilmetil)-6-metil-1,3-piperidinadicarboxilato de cis-3-metilo (69 g, 237 mol) en EtOH (50 ml) y EtOAc (300 ml) a una suspensión de Pd al 10%/C (3,7 g) en EtOAc (30 ml) y EtOH (10 ml) en una atmósfera de nitrógeno en un agitador de botella Parr. La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de 448,16 kPa (65 psi) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 37 g del compuesto del título en forma de un líquido. LC-MS (ES) $m/z = 158$ $[M+H]^+$.

Intermedio 113

Sal del ácido L-(+)-tartárico de (3S,6R)-6-metil-3-piperidinacarboxilato de metilo

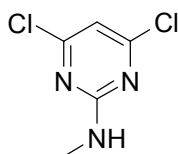


Sal del ácido L-(+)-tartárico

5 Una suspensión de ácido L-(+)-tartárico (39 g, 260 mmol, 1,05 equiv.) en IPA (200 ml) y agua (13 ml) se calentó en un baño de agua a 60°C hasta que se disolvió por completo. A esta solución en agitación caliente se le añadió (3S,6R)-6-metil-3-piperidinacarboxilato de metilo racémico puro (39 g, 248 mmol) seguido de la adición de 25 ml de aclarado de IPA. La mezcla resultante se calentó a 60°C, dando como resultado una solución transparente que después se enfrió a temperatura ambiente, mientras se retiraba el baño de agua caliente. Esta solución caliente se pipeteó con una muestra de sal del ácido L-(+)-tartárico de (3S,6R)-6-metil-3-piperidinacarboxilato de metilo que tenía una pureza quiral de 98% de ee y se maduró a temperatura ambiente (con el baño de agua retirado) durante 20 minutos. La mezcla se convirtió en una textura oleosa con cristales seminales aún presentes. A la mezcla se le añadieron 5 ml de agua y se calentó en el baño de agua caliente a 43°C. La mezcla se volvió transparente con los cristales seminales aún presentes. El calentamiento se interrumpió y la mezcla se agitó en el baño de agua caliente. Después de 20 minutos, la mezcla se convirtió gradualmente en una pasta. Después de 10 min más, el baño de agua se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora más. La pasta se filtró. La torta se lavó con 50 ml de IPA, dando 62 g de sólidos húmedos. Esta torta se recogió en 150 ml de IPA y 8 ml de agua y se agitó en forma de una suspensión mientras se calentaba en un baño de agua a 60°C (temperatura interna a 55°C) durante 5 minutos. El calentamiento se interrumpió mientras la mezcla aún se agitaba en el baño de agua caliente. Después de 30 min, la mezcla se filtró. La torta se lavó con 100 ml de IPA. El secado al vacío a temperatura ambiente durante 48 horas dio 46,7 g de sólidos. Una muestra analítica se derivatizó para dar el derivado de N-Cbz correspondiente (como en la preparación de intermedio 111), que se determinó por HPLC quiral (métodos usados para analizar la resolución del intermedio 111 anterior) que tenía 85% de ee. Este material se recogió en IPA (420 ml) y agua (38 ml) en forma de una suspensión. La mezcla se calentó en un baño de agua a 65°C, momento en el que la mezcla se volvió una solución transparente. El baño de calentamiento se retiró. La mezcla se pipeteó y se dejó madurar a temp. ambiente durante 20 horas. Los sólidos formados se filtraron y se lavaron con 100 ml de IPA. Los sólidos recogidos se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 24 h y después al vacío a temperatura ambiente durante 24 horas más para dar 28,5 g del compuesto del título. Una muestra analítica se convirtió en el derivado de N-Cbz. Se determinó que el ee era de 97,7%. LC-MS (ES) m/z = 158 [M+H]⁺.

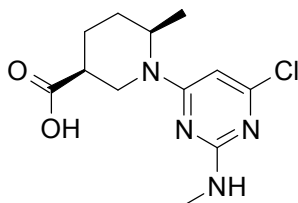
Intermedio 114

30 4,6-Dicloro-N-metil-2-pirimidinamina



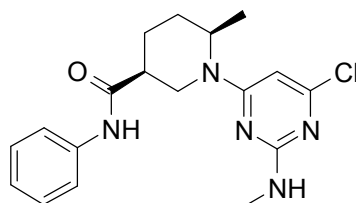
35 Se cargó metilamina (solución 2 M, 113 ml, 217 mmol, 2,05 equiv.) en un matraz de 3 bocas de 1 l equipado con un agitador magnético y un termómetro. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. A esta solución en agitación se le añadió en porciones mediante un embudo de adición una solución de 4,6-dicloro-2-(metilsulfonil)pirimidina (25 g, 110 mmol) en EtOAc (250 ml) durante un periodo de 25 minutos. La temp. estaba entre 5-10°C. Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La suspensión se filtró y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre agua (100 ml) y EtOAc (450 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar sólidos de color blanco, que se trituraron en 150 ml de CH₂Cl₂. Estos sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con CH₂Cl₂ frío (50 ml). El secado al vacío a temperatura ambiente durante 20 horas y después a alto vacío a temperatura ambiente durante 3 horas dio 9,31 g del compuesto del título en forma de un sólido. LC-MS (ES) m/z = 179 [M+H]⁺.

Intermedio 115

Ácido (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico

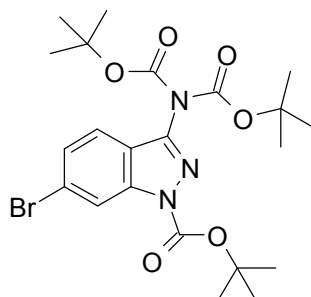
5 Se disolvió sal del ácido L-tartárico de (3*S*,6*R*)-6-metil-3-piperidinacarboxilato de metilo (4,0 g, 13,02 mmol) en agua (25 ml) y se añadió LiOH·H₂O (1,80 g, 43,0 mmol, 3,3 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró que la hidrólisis de éster se había completado. A esta mezcla se le añadieron NaHCO₃ (4,81 mg, 57,3 mmol, 4,4 equiv.), 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (2,32 g, 13,02 mmol, 1 equiv.) y 1,4-dioxano (25 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo a 100°C durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en 40 ml de agua y se añadió HCl 2 N frío hasta alcanzar pH = 3. La mezcla resultante se filtró y los sólidos se lavaron con agua, se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 18 horas y después al vacío sobre P₂O₅ a temperatura ambiente durante 24 horas para dar el compuesto del título (3,23 g) en forma de un sólido. LC-MS (ES) m/z = 285 [M+H]⁺.

Intermedio 116

(3*S*,6*R*)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida

15 A ácido (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (880 mg, 3,09 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a temperatura ambiente se le añadieron base de Hunig (1,62 ml, 9,27 mmol, 3 equiv.) y anilina (0,56 ml, 6,18 mmol, 2 equiv.) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A esta solución en agitación se le añadió en una porción HATU (1,29 g, 3,40 mmol, 1,1 equiv.). La suspensión resultante se agitó en el baño de hielo durante 45 minutos. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 35% en CHCl₃ dio 700 mg del compuesto del título. LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺.

Intermedio 117

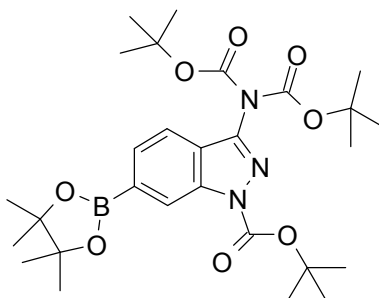
3-(bis[[1,1-Dimetiletil]oxi]carbonil)amino)-6-bromo-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

25 A una suspensión en agitación de 6-bromo-1*H*-indazol-3-amina (25 g, 118 mmol) y DMAP (0,72 g, al 5% en mol) en CH₃CN (400 ml) se le añadió en una porción (Boc)₂O (129 g, 589 mmol, 5 equiv.) seguido de calentamiento a 80°C durante 1 hora y después refrigeración a 45°C. A la mezcla se le añadieron 30 g más de (Boc)₂O. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (500 ml) y agua (250 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite (95 g), que después la maduración a ta durante 48 horas se convirtió en una suspensión. A esta mezcla se le añadió una pequeña cantidad de hexano y se enfrió en el frigorífico. Los sólidos formados se

recogieron por filtración y se lavaron con hexano frío (100 ml). El secado al vacío a temperatura ambiente dio 37,58 g del compuesto del título en forma de un sólido de color beige. LC-MS (ES) $m/z = 512, 514 [M+H]^+$.

Intermedio 118

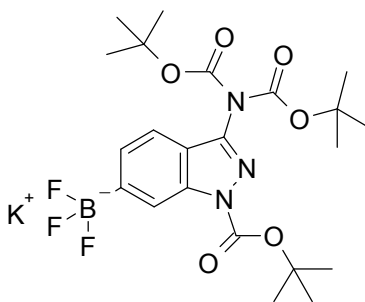
5 3-(bis[[1,1-Dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



10 Una mezcla de 3-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-6-bromo-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (17,64 g, 34,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (10,49 g, 41,3 mmol, 1,2 equiv.), KOAc (8,45 g, 86 mmol, 2,5 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1,97 g, 2,41 mmol, 0,07 equiv.) en 1,4-dioxano (270 ml) se desgasificó 4 veces con nitrógeno y se calentó a 100°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró al vacío para dar una espuma de color parduzco oscuro. Este residuo se recogió entre EtOAc (500 ml) y agua (200 ml). La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se repartió. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo espumoso de color parduzco oscuro se disolvió en EtOAc (25 ml). A esta solución se le añadieron 800 ml de hexano para precipitar sólidos de color parduzco. La solución turbia se filtró. De nuevo, se desarrollaron partículas en el filtrado, que se filtraron de nuevo. El filtrado resultante de color naranja oscuro se trató con Darco y se filtró a través de celite. El filtrado se volvió una solución de color amarillo claro y se concentró al vacío para dar una espuma. El secado al vacío a temperatura ambiente durante una noche produjo el compuesto del título (17,2 g) en forma de un sólido de color beige. LC-MS (ES) $m/z = 560 [M+H]^+$.

20 Intermedio 119

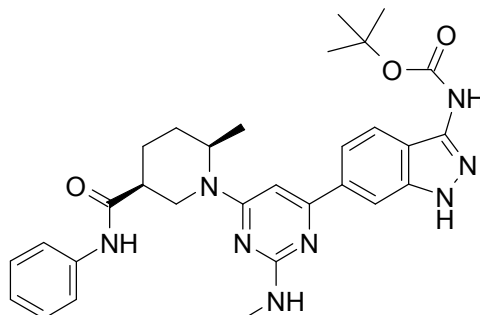
(3-(bis[[1,1-Dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-1H-indazol-6-il)(trifluoro)borato potásico (1-)



25 Se preparó una solución saturada de KHF₂ acuoso recogiendo KHF₂ (3,69 g, 14,3 mmol, 3,3 equiv.) en agua (12 ml) y sonicando durante 10 min, dando como resultado una solución ligeramente turbia. La mayor parte de los sólidos entraron en solución. A una solución del 3-(bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (8 g, 3,69 mmol) en CH₃OH (30 ml) se le añadió la solución acuosa de KHF₂. La mezcla resultante se concentró al vacío y se extrajo con CH₃OH (3 x 80 ml). El residuo resultante se secó al vacío a temperatura ambiente durante 18 horas. Este material se recogió en acetona (100 ml) y la suspensión resultante se sonicó y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se recogió en MTBE (200 ml). La suspensión resultante se sonicó, se filtró y los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 5 horas para producir el compuesto del título (5,70 g). El análisis por LC-MS mostró la masa del ácido borónico correspondiente. LC-MS (ES) $m/z = 478 [M+H]^+$

Intermedio 120

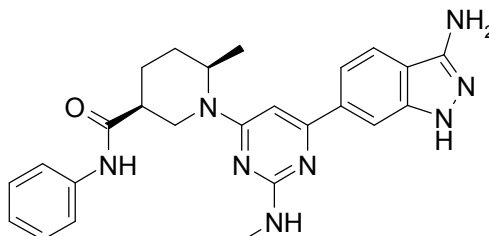
[6-(2-(Metilamino)-6-((2*R*,5*S*)-2-metil-5-[(fenilamino)carbonil]-1-piperidinil)-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (570 mg, 1,58 mmol), (3-bis[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil] amino)-1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-1*H*-indazol-6-il)(trifluoro)borato potásico (1-) (1,45 g, 2,69 mmol, 1,7 equiv.), Pd₂(dba)₃ (109 mg, 0,12 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (67 mg, 0,24 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (572 mg, 2,69 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 20 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla resultante se burbujeó con argón a temperatura ambiente durante 10 minutos seguido de calentamiento a 100°C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la capa orgánica superior se retiró por pipeteo y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% en CHCl₃ a A al 100% (A era una mezcla de 200/800/3 de CH₃OH/CHCl₃/NH₃ 7 N en CH₃OH) produjo el compuesto del título (567 mg). LC-MS (ES) m/z = 557 [M+H]⁺.

Ejemplo 77

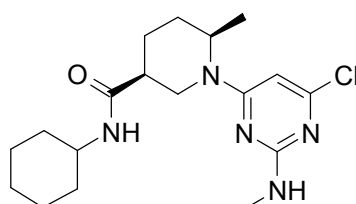
(3*S*,6*R*)-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida



- Una mezcla de [6-(2-(metilamino)-6-((2*R*,5*S*)-2-metil-5-[(fenilamino)carbonil]-1-piperidinil)-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-il]carbamato de 1,1-dimetiletilo (530 mg, 0,95 mmol) en CH₃OH (15 ml) y HCl conc. (0,5 ml) se calentó a 50°C durante un total de 6 horas. El residuo se recogió en 5 ml de agua, al que se le añadieron 5 ml de NaHCO₃ sat. La suspensión resultante se sonicó y se filtró. Los sólidos de color amarillo recogidos se sometieron a purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando elución de gradiente de A al 1% en CHCl₃ a A al 60% en CHCl₃ (A era 200/800/20 de CH₃OH/ CHCl₃/NH₄OH). La trituración del residuo obtenida a partir de la cromatografía en MTBE (6 ml) seguido del secado al vacío a 50°C durante 20 horas produjo el compuesto del título (221 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 457 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,33 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,82-1,97 (m, 3H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,57-2,65 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,15-3,25 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 2H), 7,76 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H).

Intermedio 121

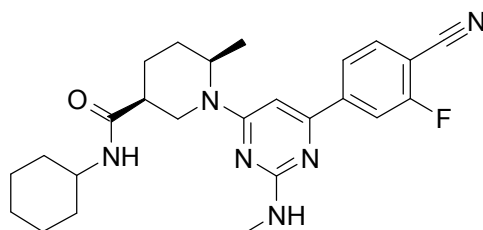
- 30 (3*S*,6*R*)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



A una suspensión de ácido (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (3,05 g, 10,71 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a temperatura ambiente se le añadieron base de Hunig (2,70 ml, 15,43 mmol, 1,3 equiv.) y ciclohexilamina (1,60 ml, 14,2 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A esta solución en agitación se le añadió en una porción HATU (4,96 g, 13,1 mmol, 1,1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla se diluyó con CH₂Cl₂ (50 ml) y se filtró a través de celite. El filtrado se lavó agua (2 x 25 ml) y después con salmuera. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 50% en CHCl₃ produjo el compuesto del título (4,26 g) en forma de una espuma. LC-MS (ES) m/z = 366 [M+H]⁺.

10 Intermedio 122

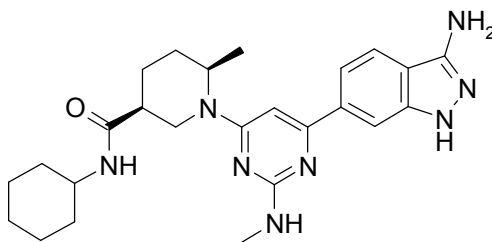
(3*S*,6*R*)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (300 mg, 0,82 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (176 mg, 1,07 mmol, 1,3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (56 mg, 0,061 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (34,5 mg, 0,123 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (296 mg, 1,39 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos y se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (75 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo. Este material en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% para producir el compuesto del título (258 mg). LC-MS (ES) m/z = 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 78

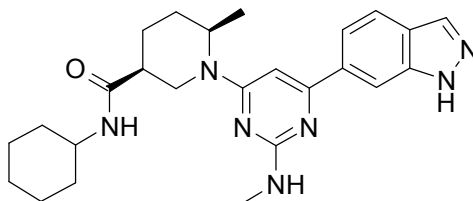
(3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



A (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (260 mg, 0,58 mmol) en EtOH (10 ml) en forma una suspensión a temperatura ambiente en un vial para microondas se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (807 μl, 16,7 mmol, 30 equiv.). La mezcla se tapó y se calentó a 100°C durante 48 horas. Se realizó un proceso duplicado. Las reacciones en bruto de ambos procesos se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en 10 ml de agua. La suspensión resultante se sonicó brevemente y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 18 horas y después a 65°C al vacío durante 18 horas más para producir el compuesto del título (410 mg) en forma de un sólido de color crema. LC-MS (ES) m/z = 463 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,16-1,32 (m, 3H), 1,29 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,65-1,68 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 5H), 1,85-1,92 (m, 2H), 1,97-2,05 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 4,45-4,65 (s a, 1H), 4,72-4,92 (s a, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 8,5, 1,14 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 79

(3S,6R)-N-Ciclohexil-1-[6-(1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida

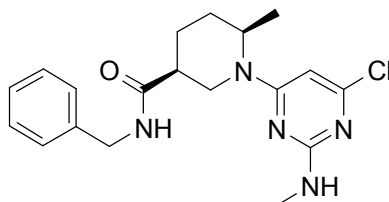


5 Se cargaron (3S,6R)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (700 mg, 1,91 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (607 mg, 2,50 mmol, 1,3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (131 mg, 0,14 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (80 mg, 0,287 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (690 mg, 3,25 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos y se calentó a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió

10 entre EtOAc (50 ml) y salmuera (15 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% en CHCl₃ a A al 75% en CHCl₃ (A era una mezcla 200/80/800 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). La trituración del residuo obtenido a partir de la cromatografía en una mezcla de MTBE (3 ml) y hexano (3 ml) seguido del secado al vacío a 65°C durante 24 horas produjo el compuesto del título (496 mg) en forma de sólidos. LC-MS (ES) m/z = 448 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,20-1,30 (m, 3H), 1,30 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35-1,48 (m, 2H), 1,64-1,74 (m, 1H), 1,75-1,84 (m, 5H), 1,86-1,94 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,08-3,18 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 1H), 4,50-4,70 (s a, 1H), 4,75-4,95 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).

Intermedio 123

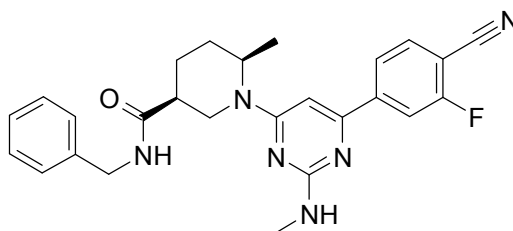
20 (3S,6R)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



25 A una suspensión de ácido (3S,6R)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (2,2 g, 7,73 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a temperatura ambiente se le añadieron base de Hunig (1,75 ml, 10,04 mmol, 1,3 equiv.) y bencilamina (1,01 ml, 9,27 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A esta solución en agitación se le añadió en una porción HATU (3,23 g, 8,50 mmol, 1,1 equiv.) y la suspensión resultante se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. La cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 40% en CHCl₃ produjo el compuesto del título (3,05 g) en forma de una goma. LC-MS (ES) m/z = 374 [M+H]⁺.

30 Intermedio 124

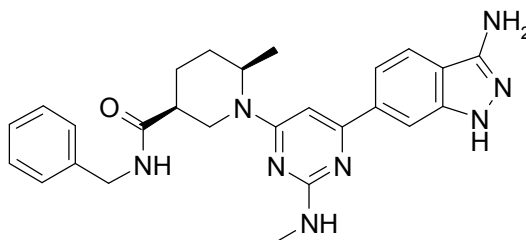
(3S,6R)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



35 Se cargaron (3S,6R)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (300 mg, 0,80 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (176 mg, 1,07 mmol, 1,3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (56 mg, 0,061 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (34,5 mg, 0,123 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (296 mg, 1,39 mmol, 1,7 equiv.) en un

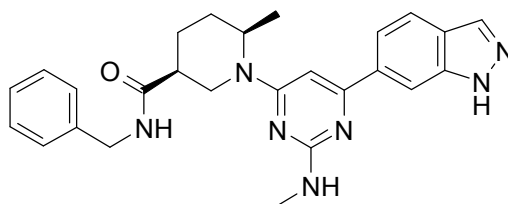
vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos y se calentó a 100°C durante 20 horas. Se realizó un proceso duplicado. La mezcla en bruto de ambos procesos se combinó y se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (15 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% dio el compuesto del título (636 mg) en forma de una espuma. LC-MS (ES) m/z = 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 80

(3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

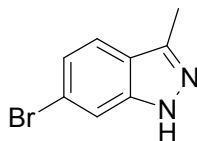
Se extrajo (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (630 mg, 1,37 mmol) con EtOH para retirar cantidades residuales de EtOAc y el residuo se recogió en forma de una suspensión en 25 ml de EtOH. A la mezcla se le añadió hidrazina monohidrato (2,0 ml) a temperatura ambiente en una porción y la mezcla de reacción se calentó a 100°C a suave reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (10 ml) y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% a A al 70% en CHCl₃ (A era una mezcla 200/80/800 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). El residuo recogido de la cromatografía se trituró en una mezcla de CHCl₃ (1 ml), MTBE (3 ml) y hexano (4 ml). El lavado con hexano y el secado al vacío a 65°C durante 20 horas produjeron el compuesto del título (457 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 471 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,77-1,88 (m, 3H), 2,00-2,09 (m, 1H), 2,44-2,52 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,14-3,19 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,56-4,73 (s a, 1H), 4,76-4,93 (s a, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,51 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

Ejemplo 81

(3*S*,6*R*)-1-[6-(1*H*-Indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

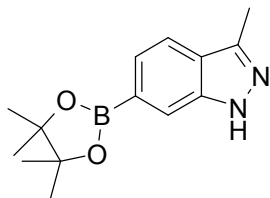
Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (600 mg, 1,61 mmol), 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (509 mg, 2,09 mmol, 1,3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (110 mg, 0,12 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (68 mg, 0,24 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (579 mg, 2,73 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos y se calentó a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (15 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% a A al 70% en CHCl₃ (A era una mezcla 200/80/800 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). La trituración del residuo recogido de la cromatografía en una mezcla de CHCl₃ (2 ml), MTBE (3 ml) y hexano (6 ml) seguido del secado al vacío a 65°C durante 20 horas dio el compuesto del título (526 mg) en forma de un sólido de color amarillento pálido. LC-MS (ES) m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,31 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,75-1,90 (m, 3H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,50-4,60 (s a, 1H), 4,75-4,85 (s a, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,24-7,38 (m, 5H), 7,69 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Intermedio 125

6-Bromo-3-metil-1*H*-indazol

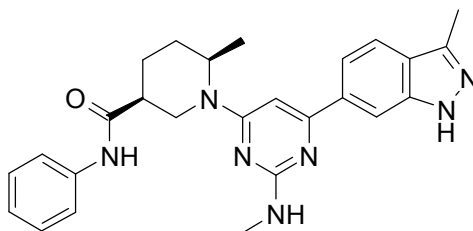
5 Una suspensión de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (8,33 g, 38,4 mmol) en 15 ml de hidrazina monohidrato (309 mmol, 8 equiv.) se calentó a 120°C en un condensador de reflujo durante 23 horas. La suspensión resultante (después del enfriado a temperatura ambiente) se filtró. Los sólidos de color blanco se lavaron con agua (2 x 15 ml), se aspiraron al vacío a temperatura ambiente durante 24 horas y después se secaron al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 24 horas para producir el compuesto del título (7,59 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 211, 213 [M+H]⁺.

10 Intermedio 126

3-Metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol

15 Una mezcla de 6-bromo-3-metil-1*H*-indazol (8,32 g, 39,4 mmol), bis(pinacolato)diboro (11,01 g, 43,4 mmol, 1,1 equiv.), acetato potásico (11,61 g, 118 mmol, 3 equiv.) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (1,61 g, 1,97 mmol, 0,05 equiv.) en 1,4-dioxano (80 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente de nuevo con argón. Esta acción se repitió cinco veces. La mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en EtOAc (200 ml) y salmuera (50 ml) seguido de filtración a través de celite. El filtrado se repartió entre 20 fases y la fase orgánica se trató con Darco y Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en 30 ml de hexano, la suspensión resultante se filtró y la torta se lavó con hexano (2 x 10 ml). El secado al vacío a temperatura ambiente durante 20 horas produjo el compuesto del título (9,91 g) en forma de un sólido de color rosáceo claro. LC-MS (ES) m/z = 259 [M+H]⁺.

Ejemplo 82

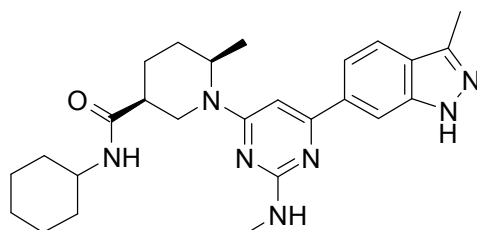
(3*S*,6*R*)-6-Metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida

25 Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (420 mg, 1,17 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (452 mg, 1,75 mmol, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (49 mg, 0,175 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (80 mg, 0,088 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (412 mg, 1,98 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos seguido de calentamiento a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (30 ml) y salmuera (10 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% en CHCl₃ a A al 70% en CHCl₃ (A era una mezcla 800/80/3200 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). La trituración del material purificado en una mezcla de CHCl₃ (1 ml), MTBE (2 ml) y hexano (6 ml) y el secado al vacío a 65°C durante 20 horas produjeron el compuesto del título (208 mg) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,33 (d, J = 6,8

Hz, 3H), 1,78-1,96 (m, 3H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,58-2,16 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,12 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,34 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,04 (s, 1H).

Ejemplo 83

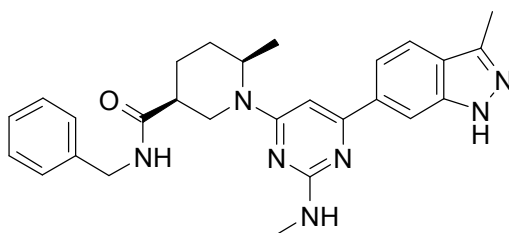
- 5 (3*S*,6*R*)-*N*-Ciclohexil-6-metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxamida



Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (440 mg, 1,20 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (466 mg, 1,80 mmol, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (50 mg, 0,18 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (83 mg, 0,09 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (434 mg, 2,04 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (4,5 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos seguido de tapado y calentamiento a 100°C durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100%. Este material purificado se combinó con el producto purificado de un proceso duplicado. El residuo combinado se trituró en una mezcla de CHCl₃ (1 ml) y hexano (6 ml). El secado al vacío a 65°C durante 20 horas produjo el compuesto del título (194 mg) en forma de un sólido de color beige. LC-MS (ES) $m/z = 462$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,20-1,34 (m, 3H), 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,64-1,71 (m, 1H), 1,73-1,83 (m, 5H), 1,85-1,95 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 1H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,98 (s, 3H), 3,07-3,17 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 4,45-4,65 (s a, 1H), 6,48 (s, 1H), 7,66 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Ejemplo 84

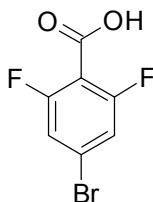
- (3*S*,6*R*)-6-Metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (370 mg, 0,99 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (383 mg, 1,48 mmol, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (42 mg, 0,5 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (68 mg, 0,07 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (357 mg, 1,68 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1,33 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos, seguido de tapado y calentamiento a 100°C durante 20 horas. Esta mezcla se combinó con otra realización partiendo de 200 mg de (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida. La mezcla combinada se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre EtOAc (75 ml) y salmuera (20 ml). El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% en CHCl₃ a A al 50% en CHCl₃ (donde A era una mezcla 800/80/3200 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). La trituración del material purificado en una mezcla de CHCl₃ (1 ml) y hexano (6 ml) y el secado al vacío a 65°C produjeron el compuesto del título (312 mg) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) $m/z = 470$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,30 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,75-1,90 (m, 3H), 1,97-2,10 (m, 1H), 2,42-2,54 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 3,10-3,20 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,60-4,70 (s a, 1H), 4,75-4,85 (s a, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,65 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Intermedio 127

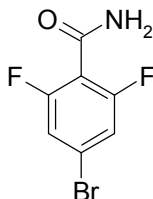
Ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico



- 5 Se añadió gota a gota *n*-BuLi (220 ml, 550 mmol, 2,5 M) a una solución de diisopropilamina (61 g) en THF (500 ml) con agitación a -50°C en una atmósfera de N₂. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -50°C durante 15 minutos y después se calentó a 0°C durante 1 hora. La reacción se enfrió a -50°C y después se añadió gota a gota una solución de 3,5-difluorobromobenceno (96 g, 0,5 mol) en THF (500 ml). Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -50°C durante 2 horas y después se añadió en porciones hielo seco (aproximadamente 200 g). La mezcla resultante se calentó gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (1 l) y agua (1 l). Se añadió una solución acuosa de NaOH para ajustar el pH de la mezcla a 10. La capa orgánica se desechó y la fase de agua se ajustó a pH 2 con una solución de HCl. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 400 ml) y los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron al vacío para proporcionar el compuesto del título (45 g) en forma de un sólido de color blanco.
- 10
- 15 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,61 (m, 2H), 14,1(s a, 1H).

Intermedio 128

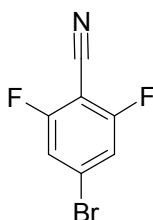
4-Bromo-2,6-difluorobenzamida



- 20 A una mezcla de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (110 g) y trietilamina (65 g) en THF (1,5 l) a -50°C se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (60 g). Después de la adición, la mezcla de reacción se calentó a 0°C y se agitó a esta temperatura durante 1 hora. Se añadió gota a gota amoníaco (2 l, 0,5 M en 1,4-dioxano) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se concentró y el residuo resultante se repartió entre una solución acuosa de HCl 1 N (2 l) y CH₂Cl₂ (1 l). El sólido resultante se filtró y se lavó con CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título (60 g). La capa orgánica del filtrado se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para producir otra porción del compuesto del título (50 g). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,56 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,15 (s, 1H).
- 25

Intermedio 129

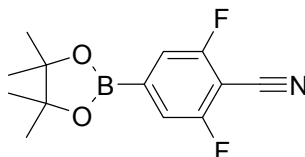
4-Bromo-2,6-difluorobenzonitrilo



- 30 A una solución en agitación de 4-bromo-2,6-difluorobenzamida (9,5 g) en DMF (1 l) a 0°C se le añadió lentamente cloruro cianúrico (82 g) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 4 horas. A la reacción se le añadió lentamente agua (5 l) y se extrajo con EtOAc (2 l). La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía (SiO₂, malla de 300-400, éter de petróleo:EtOAc = 200:1) para proporcionar 47 g del compuesto del título puro y 17 g del compuesto del título impuro. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 7,90 (m, 2H).
- 35

Intermedio 130

2,6-Difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

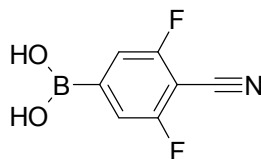


5 Una mezcla de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (40 g), acetato potásico (36 g, 1,1 equiv.) y Pd(dppf)Cl₂ (3,0 g, 0,02 equiv.) en 1,4-dioxano (500 ml) y DMSO (10 ml) se desgasificó, después se cargó de nuevo con nitrógeno 3 veces y después la mezcla se calentó a 100°C durante una noche en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se evaporó al vacío y el residuo resultante se enfrió con hielo. Se añadió una solución de hidróxido sodico 2 N (1 l) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con éter dietílico (1 l). La capa acuosa se ajustó a pH 5 con ácido clorhídrico 5 N a 0°C y el sólido resultante se recogió y se disolvió en EtOAc (1 l). La solución orgánica resultante se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 35 g del producto en bruto. El filtrado se extrajo con EtOAc y la capa de EtOAc se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 3 g más del producto en bruto. Los 38 g combinados del producto en bruto se purificaron adicionalmente por destilación a presión reducida (130°C/2 mmHg)) para producir el compuesto del título (25 g) en forma de un sólido de color blanco.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,31 (s, 12H), 7,49 (m, 2H).

Intermedio 131

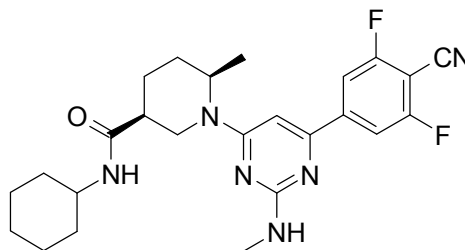
Ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico



20 Se disolvió 2,6-difluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (55 g) en acetona (1 l) y agua (1 l). A esta mezcla en agitación se le añadieron NaIO₄ (160 g) y NH₄OAc (50 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se filtró. El filtrado se evaporó al vacío a 40°C hasta que se retiró la mayor parte de la acetona. El residuo se enfrió a 0°C y se añadió una solución 2 N de NaOH (1 l) con agitación durante 30 minutos. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con CH₂Cl₂ (1 l). A la capa acuosa se añadió ácido clorhídrico 5 N a 0°C hasta pH = 2. El sólido resultante se filtró y después se disolvió en EtOAc (1,5 l), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó al vacío para proporcionar 30 g del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

Intermedio 132

(3S,6R)-1-[6-(4-Ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida

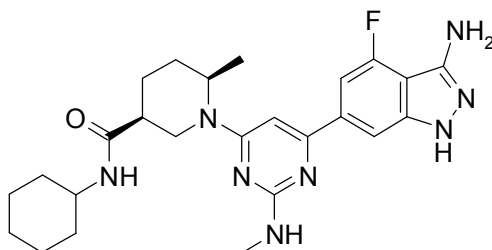


30 Se cargaron (3S,6R)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (600 mg, 1,64 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (390 mg, 2,13 mmol, 1,3 equiv.), Pd₂(dba)₃ (113 mg, 0,12 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (69 mg, 0,246 mmol, 0,15 equiv.) y K₃PO₄ (592 mg, 2,79 mmol, 1,7 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente seguido de la adición de 1,4-dioxano (12 ml) y agua (4 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos, se cerró y se calentó a 100°C durante 20 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (15 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% produjo el compuesto del

título (490 mg). LC-MS (ES) $m/z = 469 [M+H]^+$.

Ejemplo 85

(3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



5

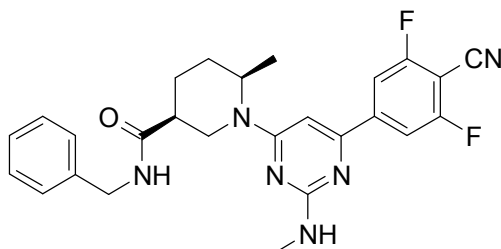
Se extrajo (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (480 mg, 1,02 mmol) con EtOH para retirar las cantidades residuales de EtOAc y se recogió en forma de una suspensión en 25 ml de EtOH. A la mezcla se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se suspendió en agua (10 ml) y se filtró. Los sólidos se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 24 horas seguido de lavado con hexano. El secado al vacío a 65°C durante 20 horas produjo el compuesto del título (438 mg) en forma de un polvo de color crema. LC-MS (ES) $m/z = 481 [M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD): δ 1,16-1,34 (m, 3H), 1,29 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,72-1,84 (m, 5H), 1,84-1,95 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 1H), 2,32-3,43 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,05-3,17 (m, 1H), 3,60-3,72 (m, 1H), 4,47-4,65 (s a, 1H), 4,75-4,90 (s a, 1H), 6,45 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H), 7,67 (s, 1H).

10

15

Intermedio 133

(3*S*,6*R*)-1-[6-(4-Ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



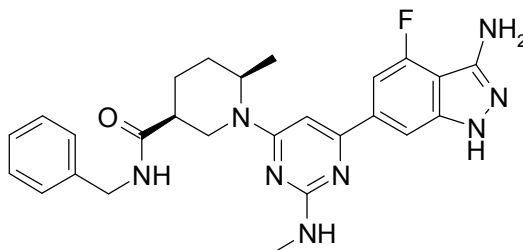
Se cargaron (3*S*,6*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (500 mg, 1,34 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (318 mg, 1,74 mmol, 1,3 equiv.), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (92 mg, 0,10 mmol, 0,075 equiv.), triciclohexilfosfina (56 mg, 0,20 mmol, 0,15 equiv.) y K_3PO_4 (483 mg, 2,27 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (10 ml) y agua (3,3 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos y se calentó a 100°C durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (15 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl_3 a EtOAc al 100% produjo el compuesto del título (470 mg) en forma de una goma de color amarillo/verdoso. LC-MS (ES) $m/z = 477 [M+H]^+$.

25

30

Ejemplo 86

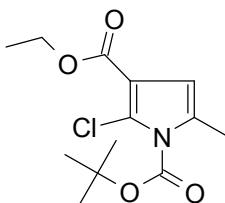
(3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



- 5 Se extrajo (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (460 mg, 0,97 mmol) con EtOH para retirar las cantidades residuales de EtOAc y el residuo resultante se recogió en forma de una suspensión en 20 ml de EtOH. A la mezcla se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2,0 ml) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se calentó a 100°C a suave reflujo durante 20 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío.
- 10 El residuo resultante se suspendió en agua (10 ml) y se filtró. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de A al 1% en CHCl₃ a A al 70% en CHCl₃ (donde A era una mezcla 200/80/800 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃) y la trituración del residuo recogido a partir de la cromatografía en una mezcla de CHCl₃ (2 ml), MTBE (2 ml) y hexano (4 ml) produjeron el compuesto del título (318 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 489 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,30 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,74-1,88 (m, 3H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,42-2,52 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,10-3,19 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,55-4,70 (s a, 1H), 4,75-4,90 (s a, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,18-7,37 (m, 6H), 7,67 (s, 1H).
- 15

Intermedio 134

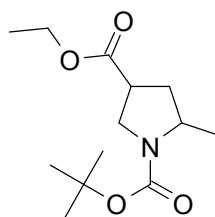
3-Etil 2-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo)



- 20 A una solución en agitación de 2-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo (11 g, 58,6 mmol) y DMAP (358 mg, 2,93 mmol, 0,05 equiv.) en CH₃CN (77 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción (Boc)₂O (14,07 g, 64,5 mmol). La mezcla se convirtió gradualmente de una suspensión a una solución transparente de color rosáceo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla se concentró al vacío para dar un aceite. Este material se combinó con el producto en bruto de otra realización partiendo de 1 g de 2-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-3-carboxilato de etilo. La mezcla combinada se concentró al vacío y el residuo resultante se repartió entre CH₂Cl₂ (150 ml) y agua (30 ml). El extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite (20 g). Este producto en bruto se pasó a través de una columna de gel de sílice, eluyendo con EtOAc al 10%, para producir, después de la concentración al vacío, 18 g del compuesto del título en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) m/z = 288 [M+H]⁺.
- 25

30 Intermedio 135

3-Etil 5-metil-1,3-pirrolidinacarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo)



Se añadió 3-etil 2-cloro-5-metil-1*H*-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (3 g, 10,4 mmol) en 30 ml de EtOH a una suspensión de Pt al 5%/C (tipo Degussa, 0,5 g) en 10 ml de EtOH en una atmósfera de nitrógeno en una Botella

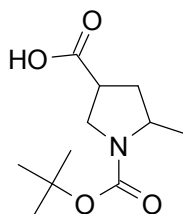
5 Parr pequeña. La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de hidrógeno a una presión de 413,68 kPa (60 psi) a temperatura ambiente. Las muestras de LCMS se tomaron a 1,5 h y a 5,5 h. No se completó. La hidrogenación a temperatura ambiente en una atmósfera de 413,68 kPa (60 psi) se continuó durante 18 h más. El análisis por LCMS mostró que aún quedaba 21% de material de partida y el producto era en su mayor parte el análogo descloro a M+H⁺ a 254 (el anillo pirrol estaba intacto). La mezcla se lavó abundantemente 3 veces con N₂ y se filtró a través de filtros de microdiscos. El filtrado se trató con 1 g de Darco, se agitó en un baño de agua caliente (60°C) durante unos minutos y se filtró. El filtrado se combinó con el material que se indica a continuación para otra realización de hidrogenación.

10 Se disolvió 3-etil 2-cloro-5-metil-1H-pirrol-1,3-dicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (15 g) en 100 ml de EtOH, se trató con 3 g de Darco y se calentó en un baño de agua (60°C) durante 5 min. La mezcla se filtró. El filtrado se combinó con el material anterior y se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de aproximadamente 100 ml. Esta mezcla se añadió a una suspensión de 4,5 g de Pt al 5%/C en 10 ml de EtOH en una Botella Parr en una atmósfera de N₂. La mezcla se hidrogenó en una atmósfera de 413,68 kPa (60 psi) a ta durante 18 h. El análisis por LCMS mostró aún la presencia del derivado descloro. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se trató con 4 g de Darco y se filtró de nuevo. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite transparente (17 g). La RMN confirmó la presencia del producto descloro ya que se detectaron 2 señales aromáticas. La proporción del producto completamente reducido deseado frente a descloro era 4/1 por RMN. El aceite cogió un color amarillento pálido después de un periodo de reposo a temperatura ambiente durante 30 min. Este material se recogió en 200 ml de EtOH y se sometió a hidrogenación de nuevo en presencia de 5 g de Pt al 5%/C a 413,68 kPa (60 psi) a temperatura ambiente durante 24 h más. El gas hidrógeno se retiró y la mezcla se almacenó en nitrógeno a ta durante 2 días.

15 El análisis por LCMS mostró que no quedaba descloropirrol. La mezcla se filtró a través de celite y se concentró al vacío para dar el producto (15,4 g). El análisis por RMN mostró que había algunas impurezas, mientras que el análisis por LCMS no pudo determinarlo. El análisis por TLC mostró 2 manchas (gel de sílice, hexano/EtOAc (4/1)). Una muestra de 1,5 g se cromatografió sobre sílice. La mancha más polar era el material deseado (una mezcla de los isómeros cis y trans, 0,75 g). Se realizaron dos realizaciones de cromatografía de 9 g usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en hexano a EtOAc al 30% en hexano para dar 9,54 g del compuesto del título en forma de un aceite. El resultado de una realización a pequeña escala previo sugirió que era una mezcla 3:1 de los isómeros cis/trans. LC-MS (ES) m/z = 280 [M+Na]⁺.

Intermedio 136

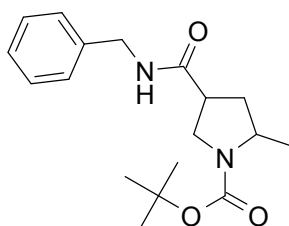
30 Ácido 1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-5-metil-3-pirrolidinacarboxílico



35 Se agitó 3-etil 5-metil-1,3-pirrolidinadicarboxilato de 1-(1,1-dimetiletilo) (1,0 g, 3,89 mmol, una mezcla estimada de 3:1 de isómeros cis/trans) y LiOH·H₂O (228 mg, 5,44 mmol, 1,4 equiv.) en THF (5 ml) y agua (2 ml) como una mezcla de dos fases a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en 15 ml de agua, se acidificó con HCl 2 N frío y se extrajo con 2 x 50 ml de EtOAc. El extracto orgánico se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (1,03 g) en forma de un aceite. LC-MS (ES) m/z = 230 [M+H]⁺.

Intermedio 137

2-Metil-4-[[1,1-dimetiletil]amino]carbonil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

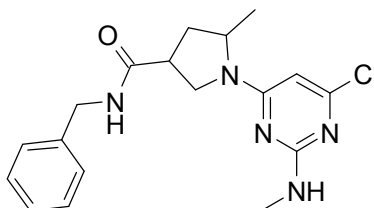


40 A una solución de ácido 1-[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-5-metil-3-pirrolidinacarboxílico (0,9 g, 3,93 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) a temperatura ambiente se le añadieron en una porción base de Hunig (0,89 ml, 5,10 mmol, 1,3 equiv.) y

bencilamina (0,56 ml, 5,10 mmol, 1,3 equiv.). La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo seguido de la adición en una porción de HATU (1,64 g, 4,32 mmol, 1,1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó en el baño de hielo durante 30 minutos. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con CH₂Cl₂. El filtrado se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ seguido de filtración y concentración al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando como resultado 1,70 g del compuesto del título en forma de un aceite. La proporción de los isómeros cis/trans no pudo determinarse. LC-MS (ES) m/z = 319 [M+H]⁺.

Intermedio 138

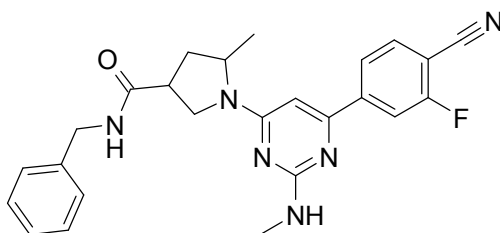
Cis-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-N-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida



A una solución en agitación de 2-metil-4-[(fenilmetil)amino]carbonil]-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,93 mmol, teórico, 1,70 g del anterior) en CH₂Cl₂ (6 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción TFA (2 ml, 26 mmol, 6,6 equiv.) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El análisis por LCMS mostró que la escisión de Boc se había completado. La mezcla se concentró al vacío para dar un aceite en forma de la sal TFA. A este aceite, disuelto en 1,4-dioxano (10 ml), se le añadió agua (8 ml) seguido de NaHCO₃ (1,65 g, 19,65 mmol, 5 equiv.). Después de que disminuyera la formación de espuma, se añadió en una porción 4,6-dicloro-N-metil-2-pirimidinamina (0,80 g, 4,49 mmol, 1,14 equiv.) y la mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 100°C a suave reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró sólo una pequeña cantidad del producto formado. La comprobación del pH mostró que era sólo de 3 (usando papel de pH). A la mezcla se le añadieron 5 ml de NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas más, dando como resultado una suspensión. Después de enfriar a temperatura ambiente, la suspensión se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con EtOAc y se secaron al vacío para dar 644 mg del compuesto del título en forma del isómero cis puro. LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺.

Intermedio 139

Cis-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-N-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida



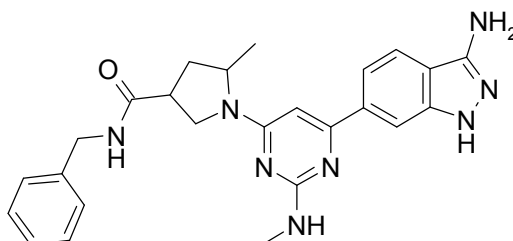
Se cargaron (3*S*,5*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-N-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida racémica (100 mg, 0,28 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (60 mg, 0,36 mmol, 1,3 equiv.), triclorohexilfosfina (12 mg, 0,043 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,022 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (101 mg, 0,48 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 20 ml seguido de la adición de 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1 ml). La mezcla se burbujeó con argón durante 15 minutos seguido del tapado y el calentamiento a 100°C durante 21 horas. Esta mezcla en bruto se combinó con otra realización partiendo de 300 mg de (3*S*,5*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-N-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida racémica. La mezcla combinada se filtró a través de celite y la torta se aclaró con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en 25 ml de agua, se sonicó brevemente y se filtró. Los sólidos de color oscuro se lavaron con agua y se secaron al vacío durante 1 hora. Se realizó un intento para disolver estos sólidos en CHCl₃, EtOAc y CH₃OH, pero siempre quedaba una pequeña cantidad de residuo. El residuo se comprobó por LCMS para determinar si era el producto puro deseado. Este residuo de color oscuro se recogió por filtración y se disolvió en CHCl₃ con una pequeña cantidad de MeOH (al 2% en volumen, aproximadamente 100 ml de disolvente usado en total) para dar una solución oscura, que se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo de color amarillento resultante se secó al vacío para dar 142 mg del compuesto del título. El filtrado orgánico anterior (lavados de CHCl₃, EtOAc y CH₃OH combinados) se concentró al vacío. La trituración de EtOAc (6 ml) y el secado al vacío dieron 220 mg más del compuesto del título.

El filtrado de la trituración se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% en CHCl₃ a A al 50% en CHCl₃ (A era una mezcla 800/80/3200 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃), dando como

resultado 192 mg más del compuesto del título en forma de un residuo de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 445 [M+H]^+$.

Ejemplo 87

cis-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida



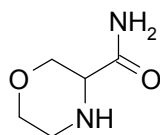
5

A una suspensión de (3*S*,5*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida racémica (360 mg total, 0,81 mmol) en EtOH (50 ml) a temperatura ambiente se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2 ml). La suspensión se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró que aún quedaba 40% de material de partida. A la mezcla se le añadieron 2 ml de hidrazina monohidrato seguido de calentamiento a 100°C durante 24 h más. El análisis por LCMS mostró que la conversión se había completado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se recogió en 8 ml de agua para formar una suspensión, que se sonicó brevemente. La mezcla se filtró. Los sólidos recogidos se combinaron con otra realización partiendo de 190 mg de (3*S*,5*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida racémica. Los productos en bruto combinados se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de A al 1% en CHCl₃ a A al 75% en CHCl₃. A era una mezcla 800/80/3200 de CH₃OH/NH₄OH/ CHCl₃. La trituración del material purificado en una mezcla de CHCl₃ (2 ml) y hexano (8 ml) seguido del secado al vacío a 65°C durante 14 horas produjo el compuesto del título (228 mg) en forma de un polvo de color beige. LC-MS (ES) $m/z = 457 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,42 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H), 2,00-2,06 (m, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 2,99 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 1H), 3,68-3,73 (m, 1H), 3,95-4,10 (s a, 1H), 4,21-4,33 (s a, 1H), 4,39-4,47 (m, 2H), 6,23 (s, 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,52 (dd, $J = 8,5, 1,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

20

Intermedio 140

3-Morfolinacarboxamida

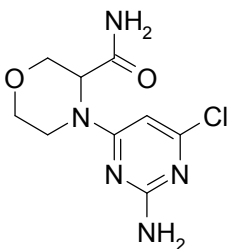


Una mezcla de ácido 4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-morfolinacarboxílico (2,86 g, 12,4 mmol), EDC (2,83 g, 14,7 mmol) y HOBt (1,25 g, 7,36 mmol) en DMF (50 ml) se agitó durante aproximadamente 5 minutos. Después, se añadieron cloruro de amonio (2,09 g, 39,1 mmol) y trietilamina (8,5 ml, 61,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 50 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. Las capas acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con CH₂Cl₂ (3 x 75 ml) y los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se combinaron con los extractos de Et₂O y se concentraron al vacío. El residuo se agitó en CH₂Cl₂ (50 ml) y TFA (10 ml) a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró al vacío. Se añadió Et₂O y la mezcla se agitó vigorosamente durante 3 días. El precipitado se recogió por filtración al vacío para dar una sal de TFA del compuesto del título (2,31 g, aprox. puro al 90%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 131 [M+H]^+$.

35

Intermedio 141

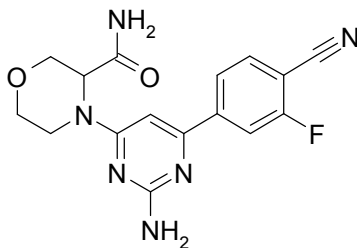
4-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-morfolinacarboxamida



- 5 Una mezcla de 3-morfolinacarboxamida (830 mg, 3,40 mmol), 2-amino-4,6-dicloropirimidina (502 mg, 3,06 mmol) y base de Hunig (1,6 ml, 9,16 mmol) en CH₃CN (12 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 40 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases acuosas combinadas se extrajeron adicionalmente con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml) y EtOAc (3 x 50 ml). Todas las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (34 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (394 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 258, 260 [M+H]⁺.

Intermedio 142

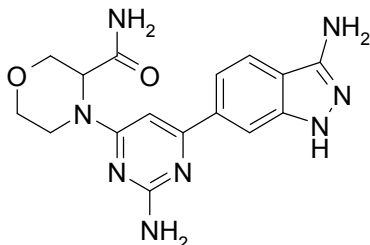
4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-morfolinacarboxamida



- 15 Una mezcla de 4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-morfolinacarboxamida (390 mg, 1,51 mmol), Pd(PPh₃)₄ (91 mg, 0,08 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (285 mg, 1,73 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) se agitó a 95°C en una atmósfera de argón en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La mezcla se enfrió, se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (34 g, SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (360 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 343 [M+H]⁺.

Ejemplo 88

4-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-morfolinacarboxamida

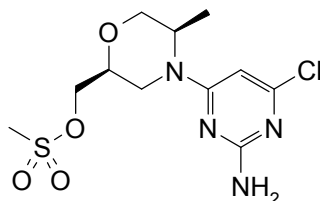


- 25 Una mezcla de 4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-morfolinacarboxamida (360 mg, 1,05 mmol) e hidrazina monohidrato (2,58 ml, 52,6 mmol) en etanol (10 ml) se agitó a 90°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con agua. Los intentos de extraer el producto del agua usando 90/10 de CH₂Cl₂/IPA no tuvieron éxito, por lo que la fase acuosa se combinó con el residuo de las extracciones concentradas de CH₂Cl₂/IPA y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (68 g SiO₂, gradiente de CHCl₃ a 80/20/2 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH con un mantenimiento de 10 minutos a 90/10/1 de CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 355 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,29-3,41 (m, 1H), 3,41-3,50 (m, 1H),

3,61 (dd, $J = 11,6, 3,5$ Hz, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,99-4,18 (s a, 1H), 4,35 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,82-5,08 (s a, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Intermedio 143

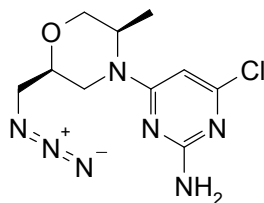
5 Metanosulfonato de [(2*S*,5*R*)-4-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metilo



10 Se añadieron gota a gota trietilamina (0,65 ml, 4,69 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,34 ml, 4,36 mmol) a una solución de [(2*S*,5*R*)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metanol (1,00 g, 3,88 mmol) en CH_2Cl_2 (35 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 75 minutos, se añadió gota a gota una porción más de cada uno de trietilamina (0,16 ml, 1,16 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,076 ml, 0,97 mmol) y la agitación se continuó durante 30 minutos más. Después, la mezcla de reacción se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 75 ml). Los extractos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,53 g, pureza de aproximadamente 85%) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 337, 339$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Intermedio 144

4-[(2*S*,5*R*)-2-(Azidometil)-5-metil-4-morfolinil]-6-cloro-2-pirimidinamina

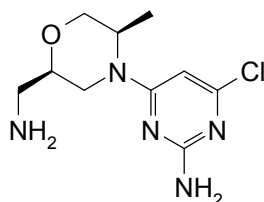


20 Una mezcla de metanosulfonato de [(2*S*,5*R*)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metilo en bruto (1,53 g, aproximadamente puro al 85%, 3,88 mmol) y azida sódica (0,382 g, 5,88 mmol) en DMF (75 ml) se agitó a 80°C en una atmósfera de nitrógeno durante 20,5 horas. Después, se añadió una porción más de azida sódica (0,094 g, 1,45 mmol) y la agitación se continuó a 80°C durante 6,5 horas más. Después, la mezcla se enfrió, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (2 x 150 ml) y salmuera (1 x 150 ml), se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 g de SiO_2 , gradiente de 1:1 de hexanos/ CH_2Cl_2 a 45:45:10 de hexanos/ CH_2Cl_2 / CH_3CN) para dar el compuesto del título (890 mg) en forma de un aceite espeso incoloro. LC-MS (ES) $m/z = 284, 286$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

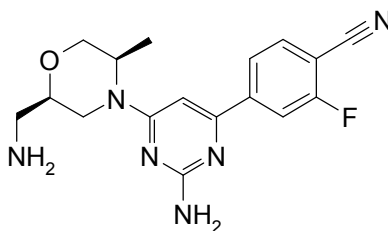
Intermedio 145

4-[(2*R*,5*R*)-2-(Aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-6-cloro-2-pirimidinamina



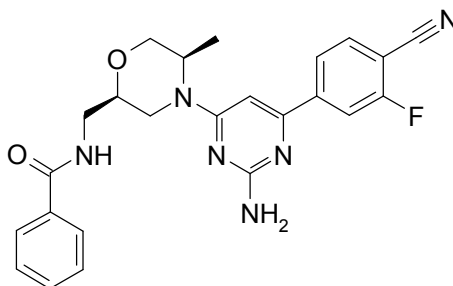
30 Una suspensión de 4-[(2*S*,5*R*)-2-(azidometil)-5-metil-4-morfolinil]-6-cloro-2-pirimidinamina (890 mg, 3,14 mmol) y Pd al 10%/C (95 mg, 0,09 mmol) en etanol (35 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 1,5 horas y después se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (778 mg, pureza de aproximadamente 85%) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 258, 260$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 146

4-{2-Amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

- 5 Una mezcla de 4-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-6-cloro-2-pirimidinamina (0,809 g, 3,14 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (1,038 g, 6,29 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,185 g, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Después, la mezcla se enfrió, se inactivó lentamente con HCl 1 M (75 ml) y después se lavó con EtOAc (2 x 75 ml). Después, la fase acuosa se neutralizó con NaHCO₃ acuoso saturado, se llevó a aproximadamente pH 10 con Na₂CO₃ acuoso saturado y después se extrajo con 90/10 de CH₂Cl₂/IPA (3 x 100 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH). Las fracciones de producto se concentraron y se destilaron azeotrópicamente unidas veces con CH₃CN para dar el compuesto del título (642 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 343 [M+H]⁺.

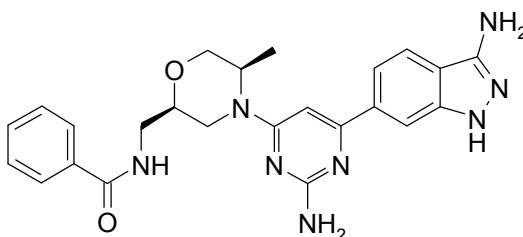
15 Intermedio 147

N-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}benzamida

- 20 Se añadieron trietilamina (48 μl, 0,34 mmol) y cloruro de benzoilo (31 μl, 0,27 mmol) a una solución de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (77 mg, 0,23 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (115 mg) en forma de un cristal de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 447 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

- 25 *N*-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}benzamida

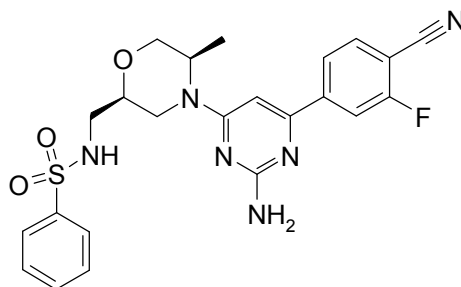


- 30 Una mezcla de *N*-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}benzamida en bruto (0,23 mmol, valor teórico) e hidrazina monohidrato (0,25 ml, 5,14 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/agua con TFA al

0,1%). Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se recogieron en una pequeña cantidad de CH₃OH y se añadió a NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml). Esta mezcla se extrajo con 90/10 de CH₂Cl₂/IPA (3 x 25 ml) y los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (47 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 459 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 2,73-2,91 (m, 1H), 3,39-3,55 (m, 2H), 3,57-3,71 (m, 2H), 3,73-3,83 (m, 1H), 4,08-4,74 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,14 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,68 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 148

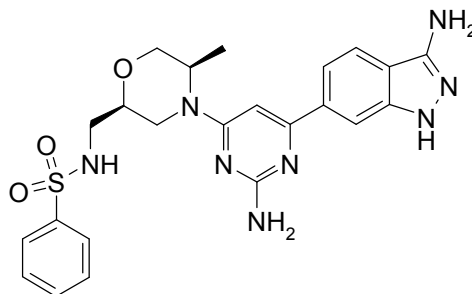
N-((2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil)metil)bencenosulfonamida



Se añadieron trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (0,04 ml, 0,31 mmol) a una solución de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (99 mg, 0,29 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 483 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

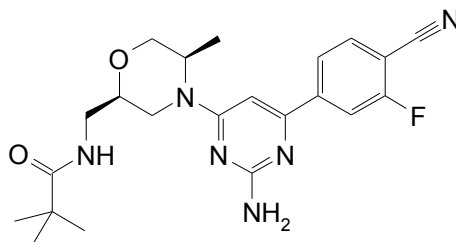
N-((2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil)metil)bencenosulfonamida



Una mezcla de *N*-((2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil)metil)bencenosulfonamida en bruto (0,29 mmol, valor teórico) e hidrazina monohidrato (0,28 ml, 5,78 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/agua con TFA al 0,1%). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío, se recogieron en EtOAc (15 ml) y un poco de CH₃OH, se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (59 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 495 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,12 (d, *J* = 6,3 Hz, 3 H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,86-3,04 (m, 2H), 3,34-3,43 (m, 1H), 3,47-3,59 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 3,85-4,75 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,52 (s, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,58-7,68 (m, 3H), 7,69-7,74 (m, 1H), 7,85 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 2H), 7,88-7,97 (m, 2H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 149

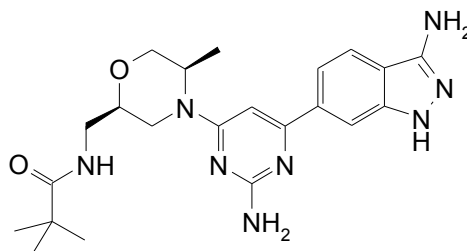
N-(((2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)-2,2-dimetilpropanamida



- 5 Se añadieron trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol) y cloruro de pivaloilo (0,04 ml, 0,33 mmol) a una solución de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (99 mg, 0,29 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (154 mg, aproximadamente puro al 75%). LC-MS (ES) *m/z* = 427 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 91

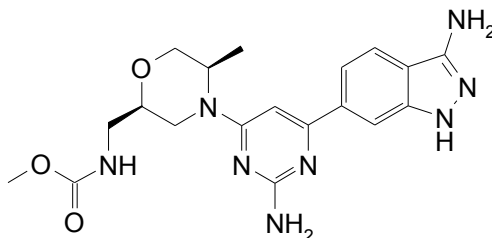
N-(((2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)-2,2-dimetilpropanamida



- 15 Una mezcla de *N*-(((2*R*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)-2,2-dimetilpropanamida en bruto (0,29 mmol, valor teórico) e hidrazina monohidrato (0,28 ml, 5,78 mmol) en etanol (3 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/agua con TFA al 0,1%). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío, se recogieron en EtOAc (15 ml), se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (81 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) *m/z* = 439 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,13 (s, 9H), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3 H), 2,64-2,84 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 2H), 3,42-3,52 (m, 1H), 3,63 (dd, *J* = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,98-4,79 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ejemplo 92

(((2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)carbamato de metilo

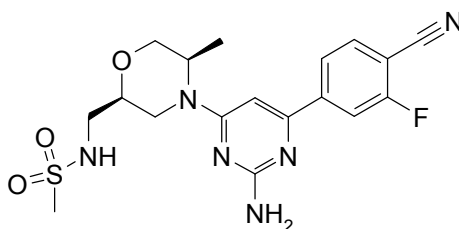


- 25 Se añadió gota a gota cloroformiato de metilo (16 μl, 0,21 mmol) a una mezcla de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (65 mg, 0,19 mmol) y trietilamina (40 μl, 0,29 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 1,5 horas, se añadió gota a gota una porción más de cloroformiato de metilo (10 μl, 0,13 mmol) y la agitación se continuó durante 30 more minutos. Después, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el carbamato de metilo. El carbamato en bruto se disolvió en CH₃OH (2 ml), se

añadió hidrazina monohidrato (185 μ l, 3,81 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/agua con TFA al 0,1%). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío, se recogieron en EtOAc (15 ml), se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (35 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 413 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,16 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,65-2,83 (m, 1H), 3,13-3,24 (m, 2H), 3,39-3,48 (m, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,58-3,68 (m, 1H), 3,76 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,01-4,71 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,14 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,34 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

10 Intermedio 150

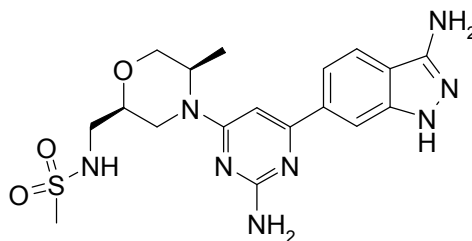
N-((2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil)metil)metanosulfonamida



Se añadieron trietilamina (41 μ L, 0,30 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (21 μ l, 0,27 mmol) a una solución de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (85 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos. La mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (108 mg, aproximadamente puro al 90%) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 421 [M+H]⁺.

Ejemplo 93

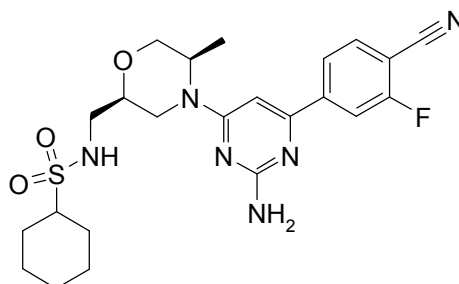
20 *N*-((2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil)metil)metanosulfonamida



Una mezcla de *N*-((2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil)metil)metanosulfonamida en bruto (0,25 mmol, valor teórico) e hidrazina monohidrato (0,24 ml, 4,95 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 17 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/agua con TFA al 0,1%). Las fracciones de producto se concentraron al vacío, se recogieron en EtOAc (25 ml), se lavaron con NaHCO₃ acuoso saturado (2 x 15 ml) y salmuera (15 ml), después se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 433 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3 H), 2,72-2,88 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,09-3,22 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 3,67 (dd, J = 11,4, 2,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,04-4,75 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,14 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,23 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 151

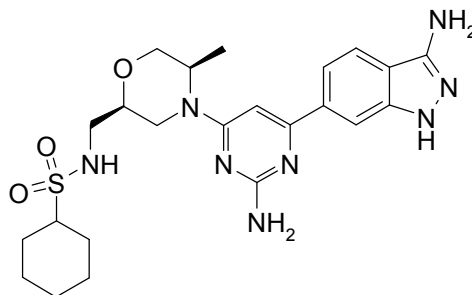
N-(((2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)ciclohexanosulfonamida



5 Se añadieron trietilamina (41 μ l, 0,30 mmol) y cloruro de ciclohexanosulfonilo (44 μ l, 0,27 mmol) a una solución de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (85 mg, 0,25 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 22 horas. El análisis por LC-MS indicó sólo una conversión de aproximadamente 25%, por lo que se añadió más cantidad de trietilamina (0,15 ml, 1,08 mmol) y cloruro de ciclohexanosulfonilo (0,15 ml, 1,03 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 26 horas más. Después, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en bruto (180 mg, aproximadamente puro al 45% de acuerdo con LC-MS) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 489 [M+H]⁺.

Ejemplo 94

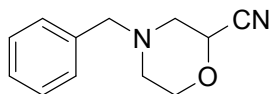
N-(((2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)ciclohexanosulfonamida



15 Una mezcla de *N*-(((2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil)ciclohexanosulfonamida en bruto (0,2 mmol, valor teórico) e hidrazina monohidrato (0,30 ml, 6,20 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a 120°C en el microondas durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC Agilent de fase inversa (CH₃CN/agua con TFA al 0,1%) para dar una sal TFA del compuesto del título (17 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) *m/z* = 501 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, se añadieron varios miligramos de Na₂CO₃ para formar la base libre): δ 1,06-1,43 (m, 5H), 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,73-1,85 (m, 2H), 2,00-2,12 (m, 2H), 2,72-2,88 (m, 1H), 2,94-3,05 (m, 1H), 3,07-3,22 (m, 2H), 3,40-3,51 (m, 1H), 3,65 (dd, *J* = 11,2, 2,4 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,98-4,73 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,13 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,19-7,31 (m, 1H), 7,56 (dd, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 152

4-(Fenilmetil)-2-morfolinacarbonitrilo

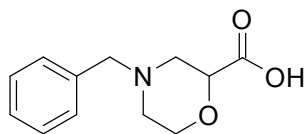


30 Un reactor de 500 ml en una atmósfera de nitrógeno se cargó sucesivamente con tolueno (50 ml) y 2-cloro-2-propenenitrilo (14,26 ml, 179 mmol) a 25°C y después se añadió 2-[(fenilmetil)amino]etanol (25,4 ml, 179 mmol) durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó posteriormente a 25°C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con tolueno (100 ml), se enfrió a -5°C y se añadió lentamente terc-butóxido potásico (20,04 g, 179 mmol) en THF (90 ml) durante 30 minutos, manteniendo la temperatura de -5°C a 0°C. La mezcla se agitó posteriormente de aproximadamente -5°C a 0°C durante 1 hora, después se inactivó mediante la adición de agua (150 ml) y la mezcla

se dejó calentar a 25°C. El producto acuoso se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (36 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 203 [M+H]⁺.

Intermedio 153

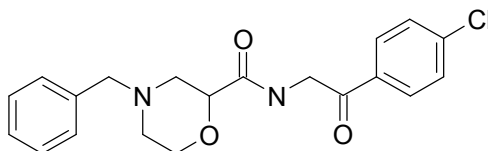
5 Ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico



10 Se disolvió 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarbonitrilo (36 g, 178 mmol) en tolueno (150 ml) y se extrajo con una solución al 18% de ácido clorhídrico (240 ml, 1424 mmol). La fase acuosa se calentó a reflujo durante 1,5 horas y después la mezcla se dejó en agitación a 25°C durante 4 horas. La mezcla se filtró y el sólido se aclaró con ácido clorhídrico 6 N (60 ml) y se secó al vacío para producir una sal HCl del compuesto del título (29 g) en forma de un sólido de color gris. LC-MS (ES) m/z = 222 [M+H]⁺.

Intermedio 154

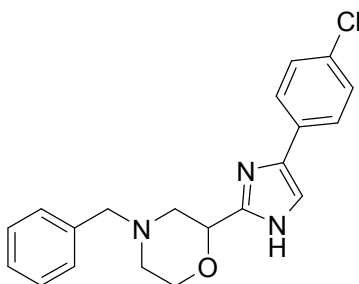
N-[2-(4-Clorofenil)-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



15 A una mezcla de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (1,61 g, 7,28 mmol) y DMF (0,1 ml) en CH₂Cl₂ (70 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (0,956 ml, 10,92 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y la mezcla se volvió transparente. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se retiraron al vacío y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (70 ml). Se añadieron 2-amino-1-(4-clorofenil)etanona (1,5 g, 7,28 mmol) y trietilamina (4,06 ml, 29,1 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Se añadió agua (80 ml) para interrumpir la reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (80 ml) y después con salmuera (2 x 80 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para conseguir 3,4 g de un residuo de color amarillo, que se cromatografió (EtOAc-éter de petróleo, 1:1) para producir el compuesto del título (2,5 g). LC-MS (ES) m/z = 373 [M+H]⁺.

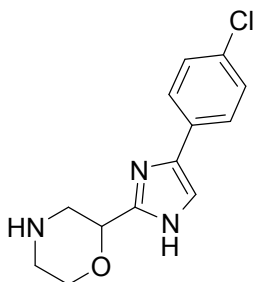
Intermedio 155

25 2-[4-(4-Clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina



30 Una mezcla de *N*-[2-(4-clorofenil)-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (3,3 g, 8,85 mmol) y trifluoroacetato de amonio (5,27 g, 44,3 mmol) se calentó a 150°C durante 20 minutos. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla resultante se le añadieron agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (2,8 g). LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

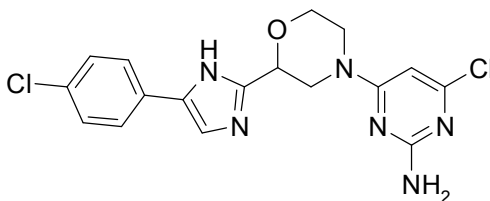
Intermedio 156

2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]morfolina

- 5 Se hidrogenó 2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina (2,8 g, 7,91 mmol) en etanol (30 ml) sobre Pd/C (al 10% en peso, 0,842 g, 0,791 mmol). A la mezcla se le añadieron 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de la agitación a temperatura ambiente durante una noche, el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró para conseguir 2,9 g del residuo, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido pálido. LC-MS (ES) $m/z = 264 [M+H]^+$.

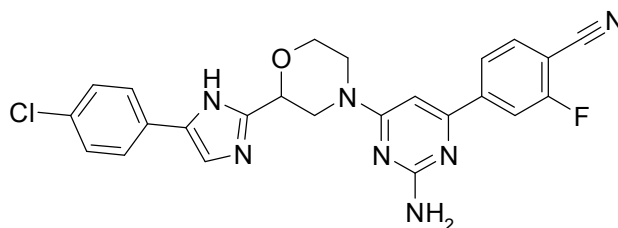
Intermedio 157

- 10 4-Cloro-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina



- 15 Una solución de 2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]morfolina (322 mg, 1,22 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (200 mg, 1,220 mmol) y base de Hunig (531 μ l, 3,05 mmol) en etanol (6,1 ml) se calentó a 85°C durante una noche. La mezcla se evaporó y se cromatografió (PE-EtOAc, 2:3) para producir el compuesto del título (220 mg). LC-MS (ES) $m/z = 391 [M+H]^+$.

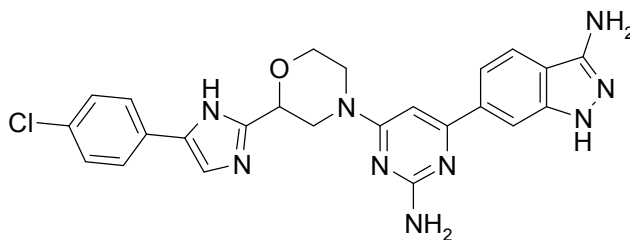
Intermedio 158

4-(2-Amino-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo

- 20 Una mezcla de 4-cloro-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina (300 mg, 0,767 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (246 mg, 0,997 mmol), Na_2CO_3 (203 mg, 1,917 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (89 mg, 0,077 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (150 ml), se evaporó y después se cromatografió para producir el compuesto del título (305 mg). LC-MS (ES) $m/z = 476 [M+H]^+$.

Ejemplo 95

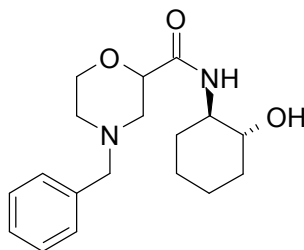
6-(2-Amino-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-amina



5 Una mezcla de 4-(2-amino-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (155 mg, 0,326 mmol) e hidrazina (1,033 ml, 32,6 mmol) en etanol (4 ml) se calentó a 120°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. El disolvente se evaporó para conseguir 200 mg del residuo, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (19 mg) en forma de un polvo de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 488 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,32-3,08 (m, 2H), 3,72 (t, J = 11,2 Hz, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 4,31-4,34 (m, 1H), 4,61 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,72 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,76-7,46 (m, 3H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz 2H), 7,99 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 12,41 (s, 1H).

Intermedio 159

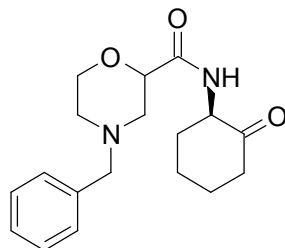
N-[(1R,2R)-2-Hidroxiciclohexil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



15 A una mezcla de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (5 g, 22,60 mmol) y DMF (0,1 ml) en CH₂Cl₂ (113 ml) se le añadió cloruro de oxalilo (2,97 ml, 33,9 mmol) a 25°C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora y la mezcla se volvió transparente. El disolvente y el exceso de cloruro de oxalilo se retiraron al vacío y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (113 ml). Se añadieron (1R,2R)-2-aminociclohexanol (2,60 g, 22,60 mmol) y trietilamina (12,60 ml, 90 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche. Se añadió agua (80 ml) para interrumpir la reacción. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO₃ (ac.) sat. (80 ml), después con salmuera (2 x 80 ml), se secaron (MgSO₄) y se evaporaron para producir el compuesto del título (5,3 g). LC-MS (ES) m/z = 319 [M+H]⁺.

Intermedio 160

N-[(1R)-2-Oxociclohexil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

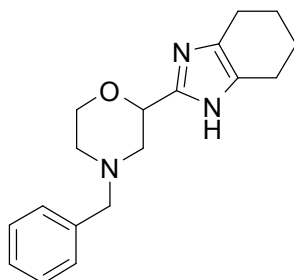


25 Una suspensión de N-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (5,0 g, 15,7 mmol) y clorocromato de piridinio (PCC) (4,06 g, 18,84 mmol) en CH₂Cl₂ (79 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de gel de sílice y se lavó con EtOAc para conseguir el producto en bruto (4,0 g). La purificación se realizó por cromatografía en columna (EtOAc-PE, de 2:1 a 2:0) para producir el compuesto del título (0,7 g). LC-MS (ES) m/z = 317 [M+H]⁺.

30

Intermedio 161

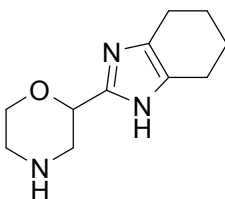
2-[4-(Fenilmetil)-2-morfolinil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol



- 5 Una mezcla de *N*-[(1*R*)-2-oxociclohexil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacboxamida (1,1 g, 3,48 mmol) y trifluoroacetato de amonio (2,069 g, 17,38 mmol) se calentó a 150°C durante 20 minutos. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla se le añadieron agua (30 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (0,78 g). LC-MS (ES) *m/z* = 298 [M+H]⁺.

Intermedio 162

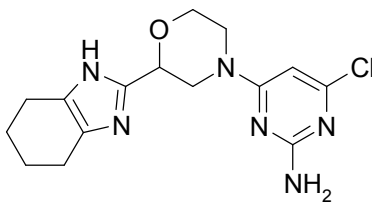
2-(2-Morfolinil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol



- 10 Se hidrogenó 2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol (0,78 g, 2,62 mmol) en etanol (30 ml) en presencia de Pd/C (al 10% en peso, 0,279 g, 0,262 mmol). A la mezcla de reacción se le añadieron 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (0,8 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 208 [M+H]⁺.
- 15

Intermedio 163

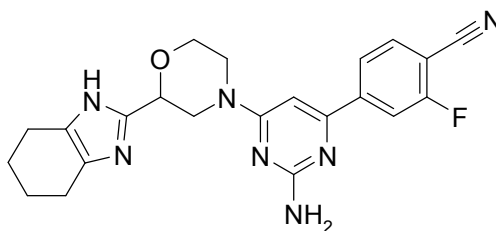
4-Cloro-6-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina



- 20 Una solución de 2-(2-morfolinil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol (0,8 g, 3,86 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,633 g, 3,86 mmol) y base de Hunig (1,681 ml, 9,65 mmol) en etanol (19,3 ml) se calentó a 85°C durante una noche. La mezcla se concentró y se cromatografió (eluyente EtOAc + NH₄OH) para producir el compuesto del título (200 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 335 [M+H]⁺.

Intermedio 164

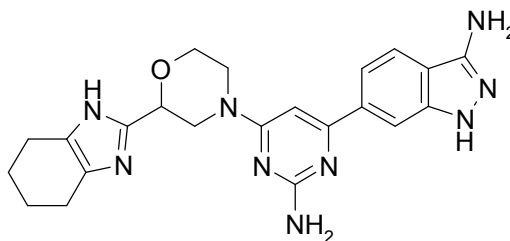
4-{2-Amino-6-[2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo



- 5 Una mezcla de 4-cloro-6-[2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (208 mg, 0,623 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (200 mg, 0,809 mmol), Na_2CO_3 (165 mg, 1,557 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (72 mg, 0,062 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (150 ml), se evaporó y se cromatografió (PE-EtOAc, 3:1) para producir el compuesto del título (150 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 420$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

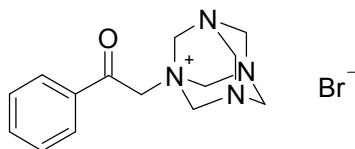
10 Ejemplo 96

6-{2-Amino-6-[2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



- 15 Una mezcla de 4-{2-amino-6-[2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (150 mg, 0,358 mmol) e hidrazina (1,13 ml, 35,8 mmol) en etanol (4 ml) se calentó a 120°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. El disolvente se evaporó para conseguir 200 mg del residuo, que se purificó por HPLC preparativa para producir el compuesto del título (42 mg) en forma de un polvo de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 432$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,71 (s, 4H), 2,42 (s, 2H), 3,12-2,99 (m, 2H), 3,66 (dt, $J = 11,6$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, $J = 11,6$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 4,44 (dd, $J = 10,8$ Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 6,18 (s, 2H), 6,66 (s, 1H), 7,61 (dd, $J = 8,4$ Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 11,51 (s, 1H), 11,68 (s, 1H).

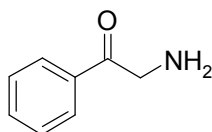
Intermedio 165

Bromuro de 1-(2-oxo-2-feniletanona)-3,5,7-triaza-1-azoniatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano

- 25 Se añadió 2-bromo-1-feniletanona (2,0 g, 10,05 mmol) a una solución de hexametenotetramina (1,409 g, 10,05 mmol) en CHCl_3 (60 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado blanco se recogió por filtración, se lavó con CHCl_3 y se secó al vacío para producir el compuesto del título (3,3 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 259$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 166

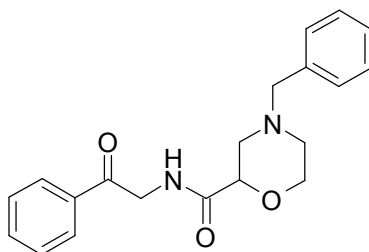
2-Amino-1-feniletanona



- 5 Se suspendió bromuro de 1-(2-oxo-2-feniletíl)-3,5,7-triaza-1-azoniatriciclo[3,3,1,1^{3,7}]decano (3,3 g, 9,73 mmol) en una mezcla de etanol (50 ml) y ácido clorhídrico (4,93 ml, 58,4 mmol) y se calentó a reflujo en etanol (50 ml) durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C, se filtró y se lavó con etanol (30 ml). La fase orgánica se evaporó para producir una sal HCl del compuesto del título (1,7 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 136 [M+H]⁺.

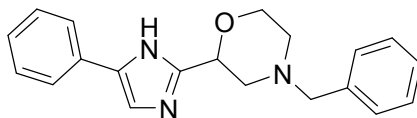
Intermedio 167

- 10 *N*-(2-Oxo-2-feniletíl)-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



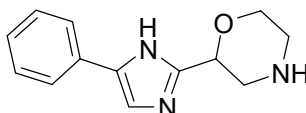
- 15 Se añadió cloruro de oxalilo (1,187 ml, 13,56 mmol) a una suspensión de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (2,0 g, 9,04 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml) a 0°C en 10 minutos y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se concentró, y el residuo resultante se trató con CH₂Cl₂ (70 ml), trietilamina (2,77 ml, 19,89 mmol) y 2-amino-1-feniletanona (1,551 g, 9,04 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (1,0 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 339 [M+H]⁺.

20 Intermedio 168

2-(4-Fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-(fenilmetil)morfolina

- 25 Una mezcla de *N*-(2-oxo-2-feniletíl)-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (850 mg, 2,51 mmol) y trifluoroacetato de amonio (1317 mg, 10,05 mmol) se calentó a 150°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. Al residuo se le añadió agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (1,3 g) en forma de un aceite de color pardo. Este material se combinó con un extracto más del compuesto del título en bruto (250 mg) y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente EtOAc (1600 ml) en hexanos (400 ml) para producir el compuesto del título (900 mg, 2,82 mmol) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 320 [M+H]⁺.

30 Intermedio 169

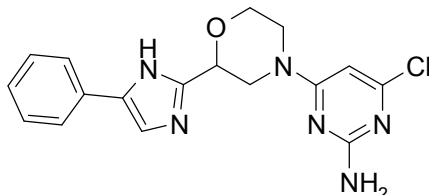
2-(4-Fenil-1*H*-imidazol-2-il)morfolina

Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 300 mg, 0,282 mmol) a una solución de 2-(4-fenil-1*H*-imidazol-2-

il)-4-(fenilmetil)morfolina (900 mg, 2,82 mmol) y HCl acuoso al 36% (0,713 ml, 8,45 mmol) en CH₃OH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró, se lavó con metanol (150 ml) y se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 230 [M+H]⁺.

5 Intermedio 170

4-Cloro-6-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

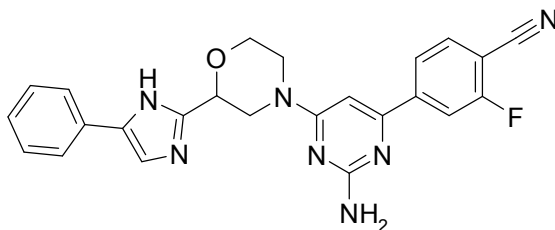


Una solución de 2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)morfolina (550 mg, 2,07 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (339 mg, 2,07 mmol) y base de Hunig (0,901 ml, 5,17 mmol) en etanol (80 ml) se calentó a 85°C durante 5 horas. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título en bruto (850 mg) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 357 [M+H]⁺.

10

Intermedio 171

4-{2-Amino-6-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

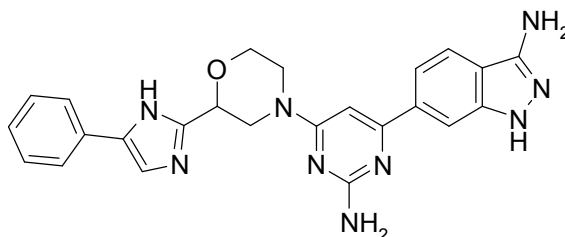


15 Una mezcla de 4-cloro-6-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina, 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo en bruto (765 mg, 3,10 mmol), Na₂CO₃ (631 mg, 5,96 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (275 mg, 0,238 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 1,0 hora. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (150 ml) y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (1,3 g) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se combinó con un extracto más del compuesto del título en bruto (100 mg). El material combinado se lavó con EtOAc (150 ml) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc en éter de petróleo de 50% a 70% para producir el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 442 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 97

25 6-{2-Amino-6-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



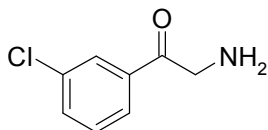
Una mezcla de 4-{2-amino-6-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (310 mg, 0,702 mmol) e hidrazina (2,5 ml, 79 mmol) en etanol (4 ml) se calentó en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró para producir el compuesto del título en bruto (400 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se combinó con un extracto más del compuesto del título en bruto (100 mg). El material combinado se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 8 ml) y se secó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC Prep. usando CH₃CN en agua (hidrogenocarbonato de amonio al 0,5% en agua) de 25% a 30% para producir el compuesto del título (220 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 454 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,08-3,14 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,59-4,64 (m, 1H),

30

4,73-4,75 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,61-7,63 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 12,33-12,62 (m, 1H).

Intermedio 172

2-Amino-1-(3-clorofenil)etanona



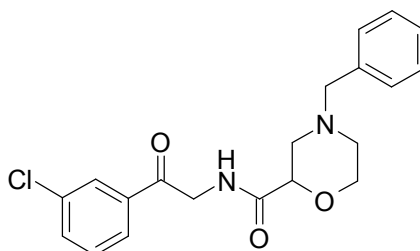
5

Se añadió 2-bromo-1-(3-clorofenil)etanona (2,0 g, 8,57 mmol) a una solución de hexametenotetramina (1,201 g, 8,57 mmol) en CHCl_3 (60 ml) y la mezcla resultante se calentó a 55°C durante 1 hora. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado de color blanco se recogió por filtración, se lavó con CHCl_3 y se secó al vacío para producir 3,1 g. Este sólido de color blanco se suspendió en una mezcla de etanol (50 ml) y ácido clorhídrico (0,25 ml, 8,30 mmol) y se calentó a 105°C durante 1,5 horas. La mezcla se enfrió a 0°C , se filtró y se lavó con etanol (30 ml). La fase orgánica se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (1,74 g) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) $m/z = 170$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Intermedio 173

N-[2-(3-Clorofenil)-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



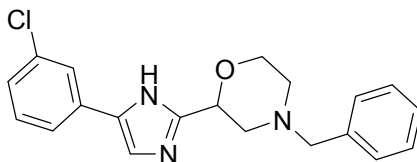
15

Se añadió cloruro de oxalilo (1,32 ml, 15,03 mmol) a la suspensión de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (2,218 g, 10,02 mmol) y DMF (0,155 ml, 2,005 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C en 10 minutos y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (100 ml) y trietilamina (3,07 ml, 22,05 mmol). A la solución de color pardo se le añadió 2-amino-1-(3-clorofenil)etanona (1,7 g, 10,02 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (150 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente EtOAc al 50% en éter de petróleo para producir el compuesto del título (800 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) $m/z = 373$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

20

25 Intermedio 174

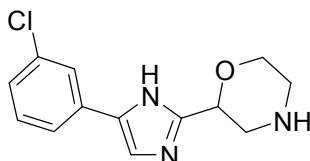
2-[4-(3-Clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina



30

Una mezcla de *N*-[2-(3-clorofenil)-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (350 mg, 0,939 mmol) y trifluoroacetato de amonio (615 mg, 4,69 mmol) se agitó durante 2,5 horas a 150°C . Al residuo se le añadió agua (150 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (320 mg) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 354$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

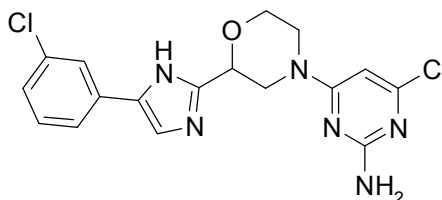
Intermedio 175

2-[4-(3-Clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]morfolina

- 5 Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 208 mg, 0,195 mmol) a una solución de 2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina (690 mg, 1,950 mmol) y ácido clorhídrico (0,823 ml, 9,75 mmol) en CH₃OH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 1,5 horas. La mezcla se filtró lavando con CH₃OH (150 ml) y se concentró para producir la sal HCl en bruto del compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 264 [M+H]^+$.

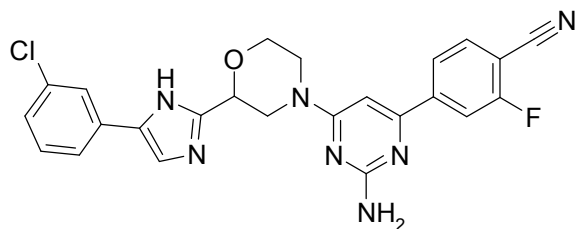
Intermedio 176

- 10 4-Cloro-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina



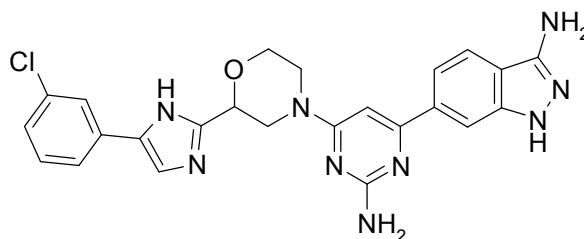
- 15 Una solución de 2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]morfolina (600 mg, 2,0 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (328 mg, 2,0 mmol) y base de Hunig (0,870 ml, 5,00 mmol) en etanol (80 ml) se calentó durante una noche a 85°C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (1,1 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 391 [M+H]^+$.

Intermedio 177

4-(2-Amino-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo

- 20 Una mezcla de 4-cloro-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina (1,1 g, 2,81 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,903 g, 3,65 mmol), Na₂CO₃ (0,745 g, 7,03 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,325 g, 0,281 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (310 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 476 [M+H]^+$.

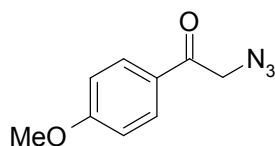
- 25 Ejemplo 98

6-(2-Amino-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina

Una mezcla de 4-(2-amino-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (310 mg, 0,651 mmol) e hidrazina (1,03 ml, 32,6 mmol) en etanol (4 ml) se calentó en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró y el residuo resultante se purificó por HPLC Prep. usando CH₃CN en agua (10 mmol de hidrogenocarbonato de amonio en agua) de 40% a 60% en 9 minutos para producir el compuesto del título (96 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 488 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,07-3,15 (m, 1H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 4,04-4,06 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,60-4,64 (m, 1H), 4,72-4,75 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,21-7,30 (m, 1H), 7,34-7,47(m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,69-7,72 (m, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,43-12,70 (m, 1H).

10 Intermedio 178

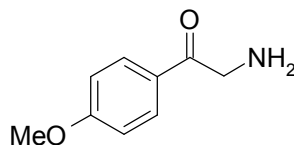
2-Azido-1-[4-(metiloxi)fenil]etanona



15 Una mezcla de 2-bromo-1-[4-(metiloxi)fenil]etanona (3,5 g, 15,28 mmol) y azida sódica (1,490 g, 22,92 mmol) en THF (40 ml) y agua (13,33 ml) se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua (150 ml), se extrajo con Et₂O (3 x 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido de color rosa. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,87 (s, 3H), 4,83 (s, 2H), 7,07 (d, 2H), 7,93 (d, 2H).

Intermedio 179

2-Amino-1-[4-(metiloxi)fenil]etanona

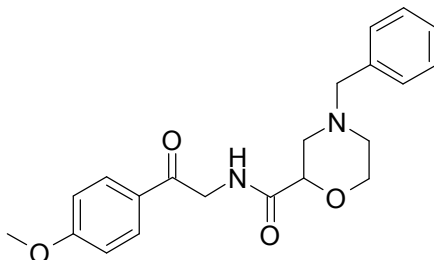


20 Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 1,67 g, 1,57 mmol) a una solución de 2-azido-1-[4-(metiloxi)fenil]etanona (3,0 g, 15,69 mmol) y ácido clorhídrico (6,62 ml, 78 mmol) en CH₃OH (90 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a 25°C. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (150 ml) y se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (3,0 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 166 [M+H]⁺.

25

Intermedio 180

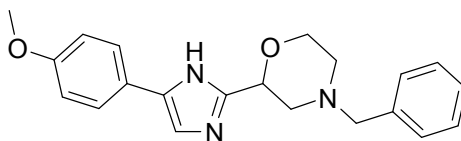
N-{2-[4-(Metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



30 Se añadió cloruro de oxalilo (2,385 ml, 27,2 mmol) a una suspensión de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (4,02 g, 18,16 mmol) y DMF (0,703 ml, 9,08 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a 0°C en 10 minutos y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (100 ml) y trietilamina (5,57 ml, 40,0 mmol). A la solución de color pardo se le añadió 2-amino-1-[4-(metiloxi)fenil]etanona (3,0 g, 18,16 mmol) a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (150 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (3,4 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 369 [M+H]⁺.

35

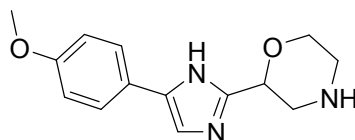
Intermedio 181

2-{4-[4-(Metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina

- 5 Una mezcla de *N*-{2-[4-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (2,5 g, 6,79 mmol) y trifluoroacetato de amonio (4,45 g, 33,9 mmol) se agitó durante 2,5 horas a 150°C. Al residuo se le añadió agua (150 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (2,3 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 350 [M+H]⁺.

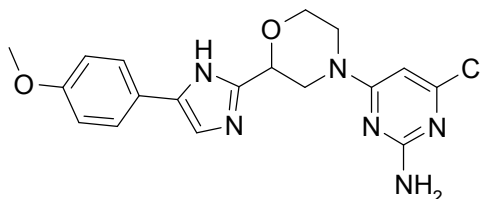
Intermedio 182

- 10 2-{4-[4-(Metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}morfolina



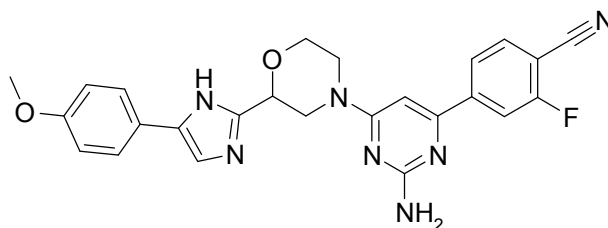
- 15 Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 0,700 g, 0,658 mmol) a una solución de 2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-(fenilmetil)morfolina (2,3 g, 6,58 mmol) y ácido clorhídrico (2,78 ml, 32,9 mmol) en CH₃OH (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH₃OH (150 ml) y se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (1,9 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 260 [M+H]⁺.

Intermedio 183

4-Cloro-6-(2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-2-pirimidinamina

- 20 Una solución de 2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}morfolina (1,9 g, 6,42 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,053 g, 6,42 mmol) y base de Hunig (2,8 ml, 16,1 mmol) en etanol (80 ml) se calentó durante una noche a 85°C. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando como eluyente EtOAc al 40% en CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título (1,8 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 387 [M+H]⁺.

- 25 Intermedio 184

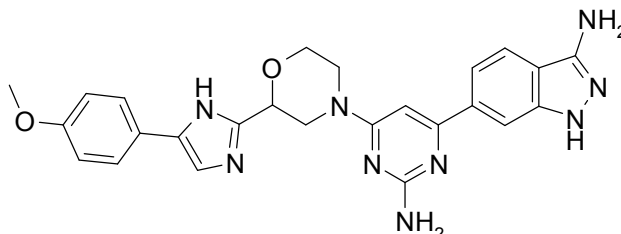
4-[2-Amino-6-(2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

- 30 Una mezcla de 4-cloro-6-(2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-2-pirimidinamina (1,0 g, 2,59 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (0,83 g, 3,36 mmol), Na₂CO₃ (0,685 g, 6,46 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,30 g, 0,26 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas

con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con acetato de etilo (100 ml) y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc/éter de petróleo (3:1) para producir el compuesto del título (675 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 472 [M+H]^+$.

Ejemplo 99

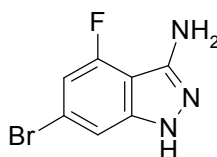
5 6-[2-Amino-6-(2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



Una mezcla de 4-[2-amino-6-(2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (350 mg, 0,742 mmol) e hidrazina (1,18 ml, 37,1 mmol) en etanol (4 ml) se calentó en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se añadió etanol (15 ml) al residuo resultante y la mezcla resultante se calentó a 85°C durante 20 minutos, después se filtró mientras estaba caliente y se secó al vacío para producir el compuesto del título (115 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) $m/z = 484 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 3,09-3,15 (m, 1H), 3,19-3,25 (m, 1H), 3,69-3,77 (m, 4H), 4,02-4,05 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,89-6,98 (m, 2H), 7,21-7,68 (m, 1H), 7,60-7,65 (m, 1H), 7,68-7,72 (m, 3H), 7,99 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,22-12,48 (m, 1H).

15 Intermedio 185

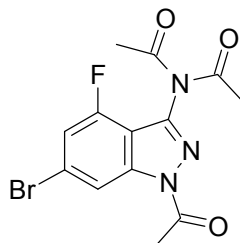
6-Bromo-4-fluoro-1H-indazol-3-amina



Se realizaron cinco extracciones de la siguiente reacción en secuencia en un reactor de microondas: A un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (3 g, 13,76 mmol), hidrazina (0,864 ml, 27,5 mmol), base de Hunig (4,81 ml, 27,5 mmol) y etanol (10 ml). El vial se tapó y se agitó durante 10 minutos a 150°C en un microondas reactor. La mezcla de reacción se enfrió (baño de agua enfriado con hielo) y se formó un precipitado de color amarillo. Los precipitados de color amarillo se recogieron, se combinaron y los sólidos se lavaron con etanol frío para producir vástagos de color amarillo pálido del compuesto del título (13,0 g). LC-MS (ES) $m/z = 230$ y 232 (1:1 de intensidad) $[M+H]^+$.

25 Intermedio 186

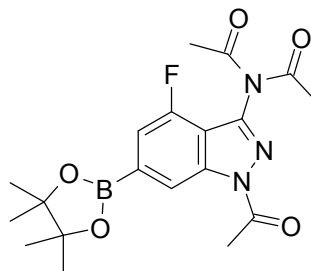
N-Acetil-N-(1-acetil-6-bromo-4-fluoro-1H-indazol-3-il)acetamida



A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron 6-bromo-1H-indazol-3-amina (8 g, 34,8 mmol) y anhídrido acético (49,2 ml, 522 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 120°C durante el fin de semana. El análisis por LCMS después de este tiempo indicó una mezcla estimada 2:1 de productos de tris-acilados a bis-acilados. El anhídrido acético se retiró al vacío y el residuo se disolvió en acetona y se cargó en seco sobre sílice. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40%/hexanos, columna de 80 g) para producir el compuesto del título (8,7 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 356$ y 358 (1:1 de intensidad) $[M+H]^+$.

Intermedio 187

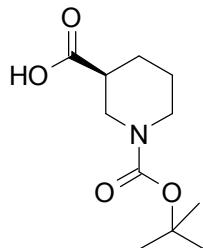
N-Acetil-*N*-[1-acetil-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-il]acetamida



5 Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con *N*-acetil-*N*-(1-acetil-6-bromo-4-fluoro-1*H*-indazol-3-il)acetamida (10,7 g, 30,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (7,63 g, 30,0 mmol), acetato potásico (7,37 g, 75 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (2,453 g, 3,00 mmol) y 1,4-dioxano (100 ml) y se colocó en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a 100°C en una placa caliente agitadora durante una noche. El dioxano se retiró al vacío y el residuo se repartió entre CH₂Cl₂ (300 ml) y agua (100 ml). El producto acuoso se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. Los extractos orgánicos secos se filtraron a través de celite y se concentraron. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (50 ml), después se añadió hexanos (250 ml) para provocar la precipitación y el precipitado se filtró. Se añadió más cantidad de hexanos (500 ml) y la mezcla se dejó en reposo. Se formó un precipitado cristalino durante aprox. 1 hora, que se recogió en forma de un subproducto. El filtrado se concentró, se disolvió de nuevo en CH₂Cl₂ y se precipitó con hexanos. Este procedimiento se repitió 3 veces. Los residuos cristalinos combinados se recogieron para proporcionar el compuesto del título (8,7 g) en forma de un sólido de color pardo. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,34 (s, 12H), 2,35 (s, 6H), 2,73 (s, 3H), 7,36 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H).

Intermedio 188

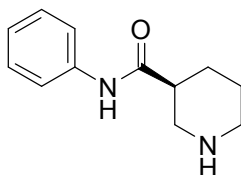
Ácido (3*S*)-1-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico



20 En un sistema de disolvente premezclado de CH₂Cl₂ (20 ml) y DMF (2 ml) se añadieron ácido (3*S*)-3-piperidinacarboxílico (2 g, 15,49 mmol) y (Boc)₂O (4,31 ml, 18,58 mmol). Los sólidos no eran muy solubles pero la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró para producir el compuesto del título en bruto. LC-MS (ES) *m/z* = 230 [*M*+H]⁺.

Intermedio 189

25 (3*S*)-*N*-Fenil-3-piperidinacarboxamida

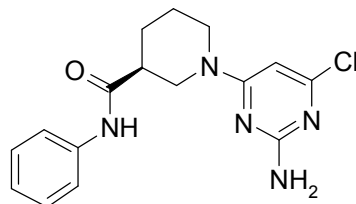


30 A una mezcla de ácido (3*S*)-1-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (500 mg, 2,181 mmol), HOBT (668 mg, 4,36 mmol) y EDC (502 mg, 2,62 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió *N*-metilmorfolina (1,20 ml, 10,90 mmol) y la solución se agitó durante 10 minutos. Se añadió anilina (223 mg, 2,399 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y después se lavó con agua y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para dar un aceite de color amarillo claro. El aceite se purificó en una columna Biotage SP1 de 25 m con un gradiente de EtOAc de 0 a 40% en hexano en 14 volúmenes de columna. Después, se añadieron 5 ml de una solución premezclada 2:1 de CH₂Cl₂:TFA,

la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos y después se concentró para aislar la sal TFA en bruto del compuesto del título. LC-MS (ES) $m/z = 205 [M+H]^+$.

Intermedio 190

(3S)-1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-N-fenil-3-piperidinacarboxamida



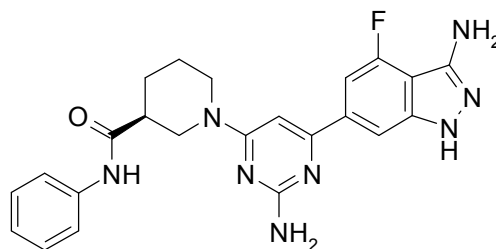
5

A (3S)-N-fenil-3-piperidinacarboxamida (327 mg, 1,6 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (289 mg, 1,760 mmol) y trietilamina (0,446 ml, 3,20 mmol) y la solución se dejó en agitación durante una noche a $50^\circ C$. Después, la reacción se interrumpió con agua (2 ml) y se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (350 mg) en forma de un sólido. LC-MS (ES) $m/z = 332 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 100

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida

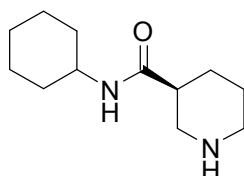


A un vial para microondas de 20 ml se le añadieron (3S)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-N-fenil-3-piperidinacarboxamida (82 mg, 0,248 mmol), N-acetil-N-[1-acetil-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il]acetamida (200 mg, 0,496 mmol), K_2CO_3 (0,372 ml, 0,744 mmol), aducto de $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (10,13 mg, 0,012 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El vial se tapó y se agitó durante 10 minutos a $150^\circ C$ en un reactor de microondas, después la mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 (50 ml) y se repartió con agua (10 ml). El producto acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en CH_3OH , se trató con HCl 0,1 ml (6 N) y se calentó a reflujo durante una noche. El CH_3OH se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RPHPLC para producir una sal TFA del compuesto del título (26,3 mg). LC-MS (ES) $m/z = 447 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,38-1,62 (m, 1H), 1,67-1,95 (m, 2H), 1,97-2,17 (m, 1H), 2,54-2,69 (m, 1H), 4,33-4,63 (m, 2H), 4,65-4,86 (m, 1H), 4,89-5,11 (m, 1H), 6,89-7,13 (m, 3H), 7,15-7,39 (m, 3H), 7,51-7,72 (m, 3H), 10,08 (s, 1H), 11,99-12,24 (m, 1H), 12,22-12,45 (m, 1H).

20

25 Intermedio 191

(3S)-N-Ciclohexil-3-piperidinacarboxamida



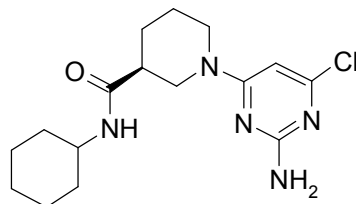
Una mezcla de ácido (3S)-1-[[[1,1-dimetiletil]oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (500 mg, 2,181 mmol), HOBT (668 mg, 4,36 mmol), EDC (502 mg, 2,62 mmol) y N-metilmorfolina (1,199 ml, 10,90 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió ciclohexanamina (260 mg, 2,62 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, se concentraron y después se cargaron en un lecho de gel de sílice (4 gramos) eluyendo con EtOAc:Hexano (1:1, 150 ml). El extracto orgánico concentró y se recristalizó con hexano caliente. Después, el sólido se añadió a una solución premezclada de TFA (1

30

ml, 12,98 mmol) y CH_2Cl_2 (2 ml), la mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas y después se concentró para producir la sal TFA en bruto del compuesto del título. LC-MS (ES) $m/z = 211$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 192

(3S)-1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-N-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida



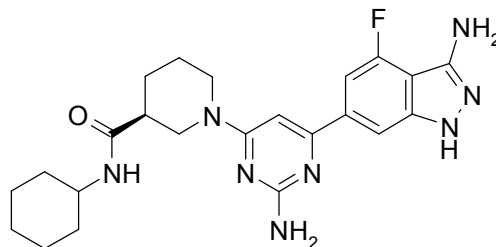
5

A (3S)-N-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida (446 mg, 2,12 mmol) en CH_3CN (10 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (382 mg, 2,332 mmol) y trietilamina (0,591 ml, 4,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 50°C . El análisis por LCMS no mostró material de partida después de 3 horas. La reacción se concentró y se añadieron 3 ml de EtOAc hasta que el sólido se disolvió. Después, se añadieron 15 ml de hexano y se formó un sólido a partir de la solución. El sólido se aisló por filtración para producir el compuesto del título (430 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 338$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

Ejemplo 101

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida



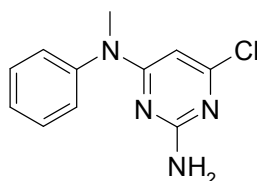
A un vial para microondas de 20 ml se le añadieron (3S)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-N-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida (84 mg, 0,248 mmol), N-acetil-N-[1-acetil-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-il]acetamida (200 mg, 0,496 mmol), K_2CO_3 (0,372 ml, 0,744 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (10,13 mg, 0,012 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El vial se tapó y se agitó durante 10 minutos a 150°C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se vertió en CH_2Cl_2 (50 ml) y se repartió con agua (10 ml). El producto acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y la capa orgánica se concentró. El residuo se disolvió en CH_3OH , se trató con 0,1 ml de HCl (6 N) y se calentó a reflujo durante una noche. El CH_3OH se retiró al vacío y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC (CH_3CN al 15-30% en H_2O ; TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (42,6 mg). LC-MS (ES) $m/z = 453$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,93-1,98 (m, 12H), 2,21-2,43 (m, 2H), 3,03-3,28 (m, 2H), 4,23-4,47 (m, 2H), 4,52-4,69 (m, 1H), 4,76-4,92 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 7,13-7,29 (m, 1H), 7,55-7,64 (m, 1H), 7,71-7,94 (m, 1H), 11,94-12,18 (m, 1H), 12,22-12,51 (m, 1H).

20

25

Intermedio 193

6-Cloro-N⁴-metil-N⁴-fenil-2,4-pirimidinadiazamina

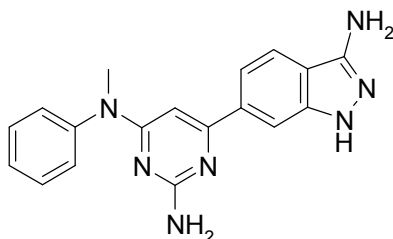


Un vial tapado a rosca de 20 ml se cargó con N-metilaniлина (0,653 g, 6,1 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1 g, 6,1 mmol), 1,4-dioxano (5 ml) y HCl (0,152 ml, 0,61 mmol, 4 M en 1,4-dioxano). El vial se tapó y se agitó a reflujo durante una noche. Al mismo tiempo, el análisis por LCMS indicó una buena conversión en el producto deseado, por lo que la mezcla de reacción se vertió en 1:1 de NaHCO_3 (sat.) y agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo sólido se trituroó con CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (644 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 235$

30

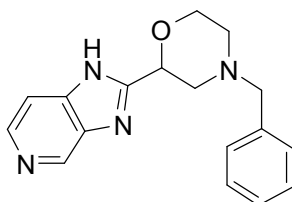
[M+H]⁺.

Ejemplo 102

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidinadiamina

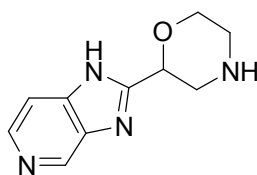
- 5 A un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 6-cloro-*N*⁴-metil-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidinadiamina (61 mg, 0,260 mmol), 3-(bis[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (218 mg, 0,390 mmol), K₂CO₃ (0,130 ml, 0,260 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (212 mg, 0,260 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). El vial se tapó y se agitó durante 10 minutos a 150°C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y agua (20 ml).
- 10 La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ y después se filtraron. El filtrado se concentró, se disolvió en dioxano (10 ml) y CH₃OH (1 ml) y se añadió HCl (0,5 ml, 2 mmol) en dioxano. La reacción se agitó durante una noche a 40°C. Al mismo tiempo, el análisis por LCMS indicó que se había completado la conversión en el producto deseado. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC (CH₃CN al 15-35% en H₂O; TFA al 0,1%). Las fracciones que
- 15 contenían el producto se combinaron, se concentraron para retirar el CH₃CN, se basificaron (NaHCO₃, papel de pH) y se extrajeron en EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (19 mg). LC-MS (ES) m/z = 332 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,46 (s, 3H), 5,38-5,52 (m, 2H), 5,94-6,15 (m, 1H), 6,25-7,00 (s a, 1H), 7,12-7,27 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 4H), 7,47-7,57 (m, 2H), 7,58-7,66 (m, 1H), 7,67-7,78 (m, 1H), 11,40-11,77 (m, 1H).

20 Intermedio 194

2-[4-(Fenilmetil)-2-morfolinil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

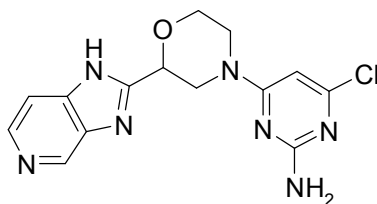
- Una mezcla de 3,4-piridinadiamina (1,7 g, 15,58 mmol), hidrocloreto del ácido 4-bencilmorfolina-2-carboxílico (4,82 g, 18,69 mmol) y ácido polifosfórico (40 ml, 15,58 mmol) se calentó a reflujo durante 12 horas. Después, se añadieron agua (70 ml) y NH₄OH y la mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (CH₃OH al 10%) (3 x 80 ml). La solución orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (1,0 g). LC-MS (ES) m/z = 295 [M+H]⁺.
- 25

Intermedio 195

2-(2-Morfolinil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina

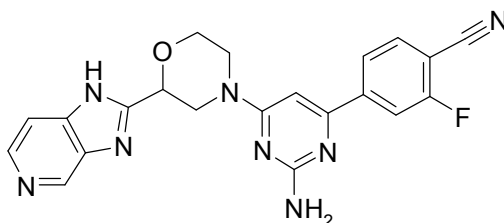
- Se hidrogenó 2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (1,0 g, 3,40 mmol) en etanol (30 ml) en presencia de Pd/C (al 10% en peso, 0,362 g, 0,340 mmol) y 0,2 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (0,8 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 205 [M+H]⁺.
- 30

Intermedio 196

4-Cloro-6-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

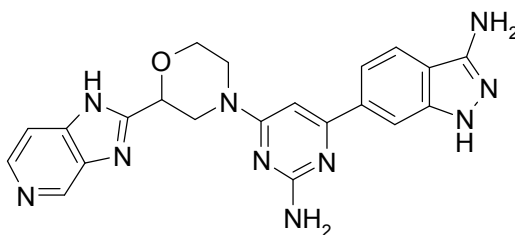
- 5 Una solución de 2-(2-morfolinil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (0,996 g, 4,88 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,8 g, 4,88 mmol) y base de Hunig (2,12 ml, 12,2 mmol) en etanol (24,39 ml) se calentó a 85°C durante una noche. La mezcla se concentró y se cromatógrafió (PE-EtOAc, 1:5) para producir el compuesto del título (0,9 g). LC-MS (ES) $m/z = 332 [M+H]^+$.

Intermedio 197

4-[2-Amino-6-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

- 10
15 Una mezcla de 4-cloro-6-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (403 mg, 1,21 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (390 mg, 1,58 mmol), Na₂CO₃ (322 mg, 3,04 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (140 mg, 0,121 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró, se lavó con EtOAc (150 ml) y se evaporó para dar un sólido de color amarillo que se cromatógrafió para producir el compuesto del título (430 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 417 [M+H]^+$.

Ejemplo 103

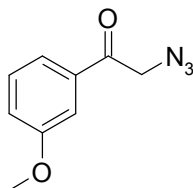
6-[2-Amino-6-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

- 20 Una mezcla de 4-[2-amino-6-[2-(1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (380 mg, 0,913 mmol) e hidrazina (1,432 ml, 45,6 mmol) en etanol (3 ml) se calentó en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla resultante se filtró para producir el compuesto del título en bruto (135 mg) en forma de un sólido de color pardo. Este material se combinó con otra muestra del compuesto del título (25 mg) y el material combinado se purificó por HPLC preparativa usando CH₃CN en agua (10 mmol de hidrogenocarbonato de amonio en agua) de 40% a 60% en 9 min para producir el compuesto del título (21 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 429 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,13-3,22 (m, 2H), 3,81-3,91 (m, 1H), 4,14 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,34 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,91 (dd, *J* = 10,0 Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,25 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 11,54 (s, 1H), 13,01 (s, 1H).

30

Intermedio 198

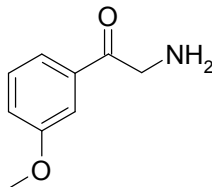
2-Azido-1-[3-(metiloxi)fenil]etanona



- 5 A una solución de 2-bromo-1-[3-(metiloxi)fenil]etanona (2,4 g, 10,5 mmol) en THF (80 ml) y agua (20 ml) se le añadió azida sódica (1,703 g, 26,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,87 g) en forma de un aceite de color pardo. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 3,87 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 7,15-7,18 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,44-7,47 (m, 2H).

10 Intermedio 199

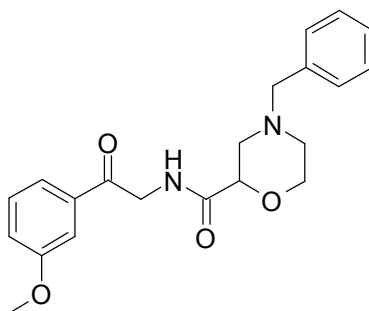
2-Amino-1-[3-(metiloxi)fenil]etanona



- 15 Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 10,41 g, 9,78 mmol) a una solución de 2-azido-1-[3-(metiloxi)fenil]etanona (1,87 g, 9,78 mmol) y ácido clorhídrico (8,14 ml, 98 mmol) en CH_3OH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a 25°C . La mezcla se filtró, lavando con CH_2Cl_2 (50 ml) y CH_3OH (100 ml) y después se concentró. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se liofilizó para producir una sal HCl del compuesto del título (2,0 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 166$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

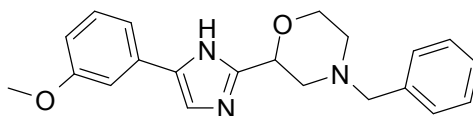
Intermedio 200

20 N-{2-[3-(Metiloxi)fenil]-2-oxoetil}-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



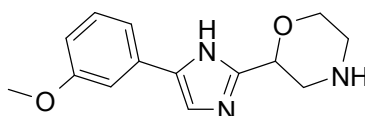
- 25 Se añadió cloruro de oxalilo (1,139 ml, 13,02 mmol) a una suspensión de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (2,237 g, 8,68 mmol) y DMF (0,034 ml, 0,434 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a 0°C y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas. La mezcla se concentró y el residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (80 ml). La solución resultante de color pardo se añadió a una suspensión de trietilamina (3,63 ml, 26,0 mmol) y 2-amino-1-[3-(metiloxi)fenil]etanona (1,75 g, 8,68 mmol) en CH_2Cl_2 a 0°C y la mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 3 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc en EP de 0% a 50% produjo el compuesto del título (1,6 g) en forma de un aceite de color naranja. LC-MS (ES) $m/z = 369$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30

Intermedio 201

2-{4-[3-(Metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina

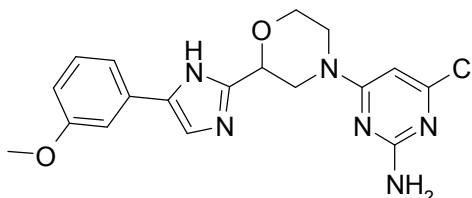
5 Una mezcla de *N*-[2-[3-(metiloxi)fenil]-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (1,6 g, 4,34 mmol) y trifluoroacetato de amonio (2,85 g, 21,71 mmol) se agitó durante 0,75 horas a 150°C. El análisis por LCMS indicó que el material de partida se había consumido. El producto deseado se contenía en el residuo. Se añadió agua (50 ml) al residuo y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (1,56 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 350 [M+H]⁺.

10 Intermedio 202

2-{4-[3-(Metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}morfolina

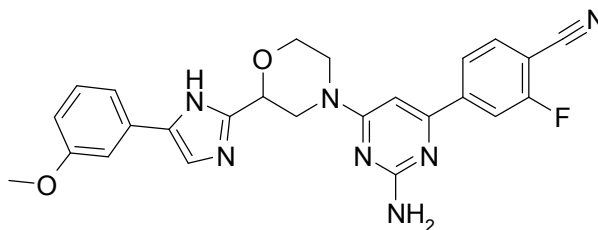
15 Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 0,609 g, 0,572 mmol) a una solución de 2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-(fenilmetil)morfolina (2,0 g, 5,72 mmol) y ácido clorhídrico (4,76 ml, 57,2 mmol) en CH₃OH (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, lavando con CH₂Cl₂ (50 ml) y CH₃OH (3 x 50 ml) y después se concentró. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir una sal HCl del compuesto del título (2,5 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 260 [M+H]⁺.

Intermedio 203

20 4-Cloro-6-(2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-2-pirimidinamina

25 A una solución en agitación de 2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}morfolina (1,5 g, 5,07 mmol) y 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,832 g, 5,07 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió base de Hunig (4,5 ml, 25,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a reflujo. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El extracto orgánico se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en EP de 50% a 80% produjo el compuesto del título (830 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 387 [M+H]⁺.

Intermedio 204

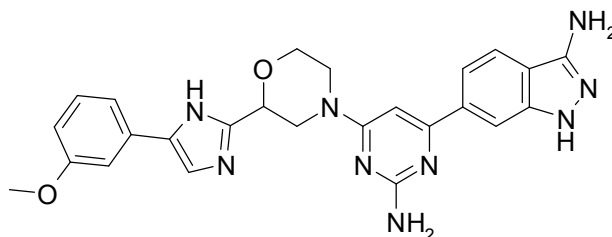
4-[2-Amino-6-(2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

30 Una mezcla de 4-cloro-6-(2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1*H*-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-2-pirimidinamina (770 mg, 1,991

mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (590 mg, 2,389 mmol), Na₂CO₃ (464 mg, 4,38 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0,119 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (2 ml) se calentó a 140°C en condición de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se filtró, lavando con EtOAc (100 ml), y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (1,0 g) en forma de un aceite de color gris. Este material se combinó con otra muestra del compuesto del título (100 mg). El material combinado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en EP de 50% a 80% para producir el compuesto del título (760 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 104

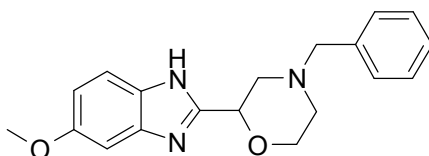
6-[2-Amino-6-(2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina



Una mezcla de 4-[2-amino-6-(2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (700 mg, 1,485 mmol) e hidrazina (2,35 ml, 74,2 mmol) en etanol (8,0 ml) se calentó en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró y se añadió agua (20 ml). La mezcla resultante se filtró para producir el compuesto del título en bruto (725 mg) en forma de un sólido de color amarillo. Este material se combinó con otra muestra del compuesto del título (25 mg). El material combinado se lavó con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml) y EtOAc (2 x 20 ml) y se secó a alto vacío para producir el compuesto del título (216 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 484 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 3,08-3,15 (m, 1H), 3,23 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,05 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,62 (dd, J = 10,0 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,54-7,63 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,34 (s, 1H).

Intermedio 205

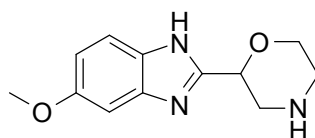
5-(Metiloxi)-2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-1H-benzoimidazol



Una solución de 4-metoxibenceno-1,2-diamina (0,5 g, 2,369 mmol) y ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (1,221 g, 4,74 mmol) en HCl 6 N (10 ml) se agitó a 105°C durante una noche. La mezcla de reacción se neutralizó con NaOH acuoso y se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color negro. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice y se eluyó con 90:10 de CH₂Cl₂/CH₃OH para producir el compuesto del título (0,6 g). LC-MS (ES) m/z = 324 [M+H]⁺.

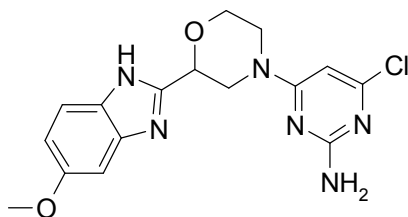
Intermedio 206

5-(Metiloxi)-2-(2-morfolinil)-1H-benzoimidazol



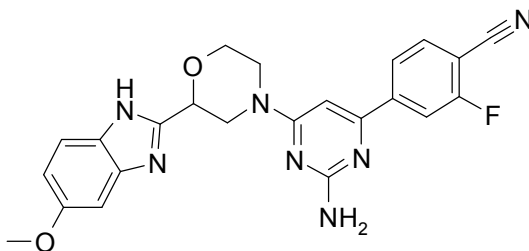
A una solución de 5-(metiloxi)-2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-1H-benzoimidazol (2,0 g, 6,18 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,451 g, 12,37 mmol) en CH₃OH (50 ml) en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió paladio sobre carbono (0,066 g, 0,618 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 3 horas. Se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice y se eluyó con 90:10 de CH₂Cl₂/CH₃OH para producir el compuesto del título (500 mg). LC-MS (ES) m/z = 234 [M+H]⁺.

Intermedio 207

4-Cloro-6-{2-[5-(metiloxi)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina

5 A una suspensión de 5-(metiloxi)-2-(2-morfolinil)-1*H*-benzoimidazol (500 mg, 2,143 mmol) y DIPEA (693 mg, 5,36 mmol) en etanol (10 ml) en agitación a temperatura ambiente se le añadió 4,6-dicloro-2-pirimidinamina sólida (352 mg, 2,143 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂/CH₃OH para producir el compuesto del título (300 mg). LC-MS (ES) m/z = 361 [M+H]⁺.

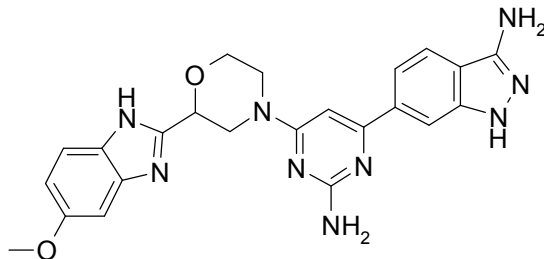
10 Intermedio 208

4-(2-Amino-6-{2-[5-(metiloxi)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo

15 A una solución de 4-cloro-6-{2-[5-(metiloxi)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina (150 mg, 0,416 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (134 mg, 0,540 mmol) y Na₂CO₃ (110 mg, 1,039 mmol) en 1,4-dioxano (1,8 ml) y agua (0,6 ml) en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió Pd(PPh₃)₄ sólido (48,0 mg, 0,042 mmol) en una carga. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando una temperatura inicial alta de 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre 25/25 ml de EtOAc/THF y agua 50 ml. La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice y se eluyó con Hexanos/EtOAc para producir el compuesto del título (180 mg). LC-MS (ES) m/z = 446 [M+H]⁺.

20

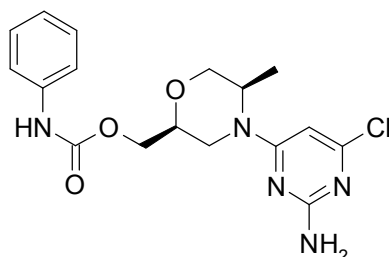
Ejemplo 105

6-(2-Amino-6-{2-[5-(metiloxi)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina

25 A una suspensión de 4-(2-amino-6-{2-[5-(metiloxi)-1*H*-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (340 mg, 0,763 mmol) en etanol (8 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina hidrato (764 mg, 15,27 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un CEM Discover usando una temperatura inicial alta de 120°C durante 1 hora. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se vertió en agua. El precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para producir el compuesto del título (148 mg). LC-MS (ES) m/z = 458 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,21-3,10 (m, 2H), 3,82-3,78 (m, 4H), 4,11 (d, 1H), 4,34 (d, 1H), 4,86-4,77 (m, 2H), 5,39 (s a, 2H), 6,23 (s a, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,85-6,78 (m, 1H), 7,14-6,95 (m, 1H), 7,50-7,34 (m, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 12,43 (s, 1H).

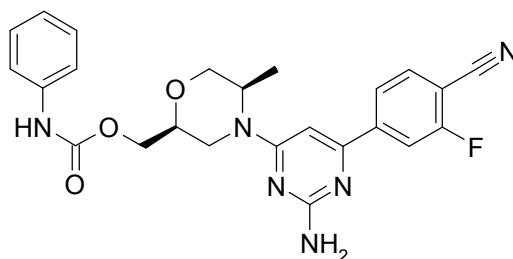
30

Intermedio 209

Fenilcarbamato de [(2*S*,5*R*)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metilo

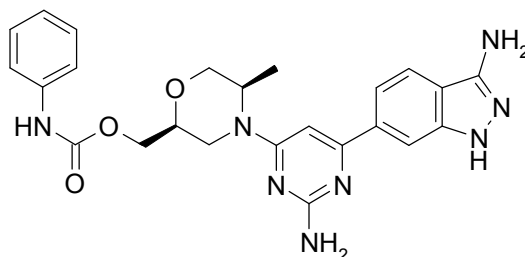
5 A un vial tapado a rosca de 20 ml se le añadieron [(2*S*,5*R*)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metanol (100 mg, 0,387 mmol), base de Hunig (0,135 ml, 0,773 mmol) y CHCl_3 (10 ml). La reacción se enfrió a 0°C y después se añadieron gota a gota isocianato de fenilo (0,046 ml, 0,425 mmol) en CHCl_3 (2 ml) mediante una jeringa. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y después se agitó durante una noche. Se añadió una porción más de base de Hunig (0,135 ml, 0,773 mmol) e isocianato de fenilo (0,046 ml, 0,425 mmol) y la reacción se agitó a 60°C durante una noche. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó por
10 cromatografía ultrarrápida para producir el compuesto del título (123 mg). LC-MS (ES) $m/z = 378$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 210

Fenilcarbamato de [(2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metilo

15 Una suspensión bifásica de fenilcarbamato de [(2*S*,5*R*)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-2-morfolinil]metilo (123 mg, 0,326 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (107 mg, 0,651 mmol), aducto de $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13,3 mg, 0,016 mmol), K_2CO_3 acuoso 2 N (0,488 ml, 0,977 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml) se calentó en un reactor de microondas durante 10 minutos a 140°C. La reacción se vertió en HCl 0,1 N (30 ml) y CH_2Cl_2 (50 ml) y el producto acuoso se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para producir el compuesto del título (151 mg) en forma de un aceite de color pardo oscuro. LC-MS
20 (ES) $m/z = 463$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 106

Fenilcarbamato de [(2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metilo

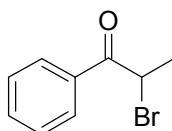
25 A una solución de fenilcarbamato de [(2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metilo (151 mg, 0,326 mmol) en etanol (3 ml) se le añadieron base de Hunig (0,455 ml, 2,61 mmol) e hidrazina (0,041 ml, 1,304 mmol). La solución resultante se calentó a 150°C en un reactor de microondas durante 30 minutos. El análisis por LCMS indicó una conversión parcial, por lo que la reacción se calentó durante 30 minutos más en el reactor de microondas. El análisis por LCMS indicó una conversión mejor. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por RPHPLC (Gilson, columna de 30 mm, CH_3CN al 25-55% en agua, TFA al 0,1%) para producir una sal TFA del compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color pardo. ^1H RMN
30

(400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,28-1,36 (m, 3H) 3,03-3,17 (m, 0,5H), 3,25-3,39 (m, 0,5H), 3,65-3,90 (m, 3H), 4,13-4,38 (m, 2,5H), 4,50-4,62 (m, 0,5H), 4,63-4,75 (m, 0,5H), 4,88-5,00 (m, 0,5H), 5,10-6,20 (s a, 3 H), 6,85-6,95 (m, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 7,25-7,35 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,45-7,55 (m, 2H), 7,72-7,77 (m, 1H), 7,90-7,95 (m, 1H), 9,58-10,04 (m, 1H), 11,63-12,67 (m, 2H). Nota: duplicación evidente de algunos picos en esta muestra probablemente debido a los rotámeros. LC-MS (ES) m/z = 475 $[M+H]^+$.

5

Intermedio 211

2-Bromo-1-fenil-1-propanona



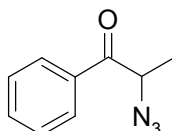
10

A una solución en CH_2Cl_2 (5 ml) de propiofenona (4,93 g, 36,82 mmol) se le añadió gradualmente una solución en CH_2Cl_2 (5 ml) de bromo (6,49 g, 40 mmol) a 15°C seguido de 1 hora de agitación. A la solución resultante se le añadieron 30 ml de una solución saturada de $NaHCO_3$ y 40 ml de EtOAc para realizar la extracción. La capa orgánica se lavó con 20 ml de una solución acuosa de tiosulfato sódico al 20% en peso y después con 20 ml de salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) y se sometió a destilación a presión reducida para retirar el disolvente. El compuesto del título (7,7 g) se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 214 $[M+H]^+$.

15

Intermedio 212

2-Azido-1-fenil-1-propanona



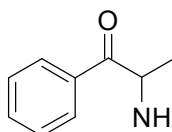
20

A una solución de 2-bromo-1-fenil-1-propanona (2,29 g, 10,75 mmol) en THF (80 ml) y agua (20 ml) se le añadió azida sódica (1,75 g, 26,9 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El análisis por TLC mostró que la reacción se había completado. Se añadió agua (40 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir el compuesto del título (1,76) en forma de un aceite de color pardo. 1H RMN: (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,94-7,96 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 7,49-7,52 (m, 2H), 4,71 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,58(d, J = 6,8 Hz, 3H).

25

Intermedio 213

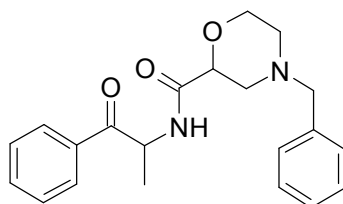
2-Amino-1-fenil-1-propanona



30

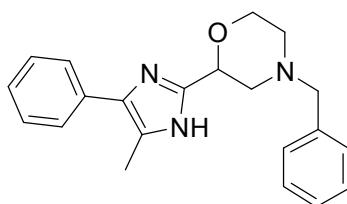
Se añadió paladio sobre carbono (1,069 g, 1,005 mmol) a la solución de 2-azido-1-fenil-1-propanona (1,76 g, 10,05 mmol) y ácido clorhídrico (6,69 ml, 80 mmol) en CH_3OH (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante una noche a 25°C. La mezcla se filtró, lavando con CH_2Cl_2 (50 ml) y CH_3OH (100 ml) y se concentró. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir una sal HCl del compuesto del título (1,9 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 150 $[M+H]^+$.

Intermedio 214

N-(1-Metil-2-oxo-2-feniletíl)-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

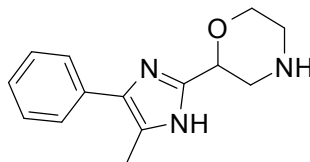
5 Se añadió cloruro de oxalilo (1,17 ml, 13,3 mmol) a la suspensión de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (2,290 g, 8,89 mmol) y DMF (0,034 ml, 0,444 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0°C, la mezcla resultante se agitó a 25°C durante 2 horas y después se evaporó. Al residuo resultante se le añadió CH₂Cl₂ (60 ml) y la solución de color pardo resultante se añadió a una suspensión de trietilamina (4,34 ml, 31,1 mmol) y 2-amino-1-fenil-1-propanona (1,65 g, 8,89 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante una noche. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc en EP de 20% a 50% para producir el compuesto del título (1,3 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 353 [M+H]⁺.

Intermedio 215

2-(4-Metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-(fenilmetil)morfolina

15 Una mezcla de *N*-(1-metil-2-oxo-2-feniletíl)-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (1,3 g, 3,69 mmol) y trifluoroacetato de amonio (2,417 g, 18,44 mmol) se agitó durante 0,75 horas a 150°C. El análisis por LCMS indicó que el material de partida se había consumido. El producto deseado se contenía en el residuo. Al residuo se le añadió agua (150 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para producir el compuesto del título (1,2 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 334 [M+H]⁺.

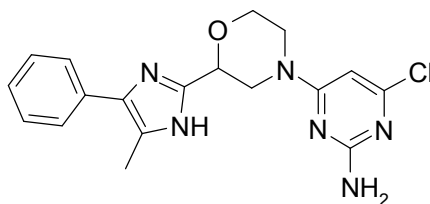
Intermedio 216

2-(4-Metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)morfolina

25 Se añadió paladio sobre carbono (0,527 g, 0,495 mmol) a una solución de 2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-(fenilmetil)morfolina (1,65 g, 4,95 mmol) y ácido clorhídrico (4,12 ml, 49,5 mmol) en CH₃OH (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 horas a 25°C. El análisis por TLC indicó que el material de partida se había consumido. La mezcla se filtró, lavando con EtOAc (50 ml) y CH₃OH (50 ml) y se concentró. Se añadió agua (80 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (980 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 244 [M+H]⁺.

30

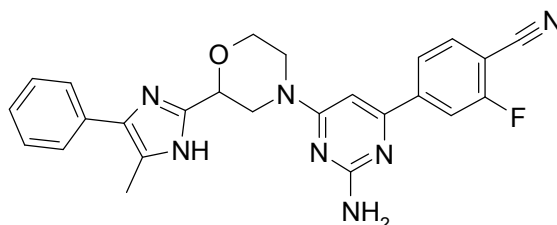
Intermedio 217

4-Cloro-6-[2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

- 5 Una suspensión de DIPEA (2,39 g, 18,50 mmol), 2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)morfolina (1,5 g, 6,17 mmol) y 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,011 g, 6,17 mmol) en etanol (200 ml) se agitó a 100°C durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (10:1) para producir el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 371, 373 [M+H]⁺.

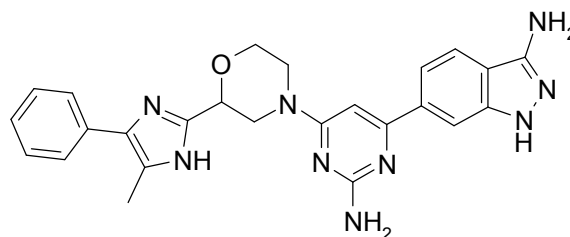
Intermedio 218

- 10 4-{2-Amino-6-[2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



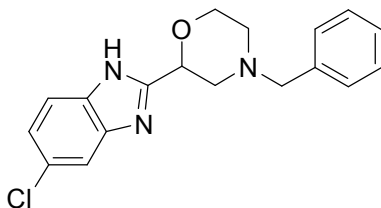
- 15 Una mezcla de 4-cloro-6-[2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (1,2 g, 3,24 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (1,199 g, 4,85 mmol), Na₂CO₃ (0,857 g, 8,09 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,374 g, 0,324 mmol) se puso en un vial para microondas y se calentó en un Biotage Initiator usando una potencia inicial de 150 W a 140°C durante 1 hora. Después de enfriar la reacción, el disolvente se retiró a presión reducida y el producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice y eluyendo con Hex/EtOAc (1:3) para producir el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 456 [M+H]⁺.

Ejemplo 107

6-{2-Amino-6-[2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

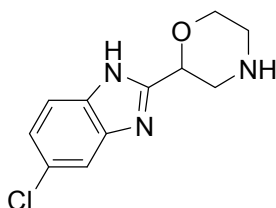
- 20 Una mezcla de 4-{2-amino-6-[2-(4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,220 mmol) e hidrazina (0,348 ml, 10,98 mmol) en etanol (2 ml) se calentó en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla se concentró y el producto en bruto se purificó por RPHPLC para producir el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) *m/z* = 468 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,35 (s, 3H), 3,04-3,22 (m, 2H), 3,66-3,75 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,32 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,52-4,58 (m, 1H), 4,70 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,17-7,28 (m, 1H), 7,34-7,46 (m, 2H), 7,52-7,66 (m, 3H), 7,71 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,20 (s, 1H).
- 25

Intermedio 219

5-Cloro-2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-1*H*-benzoimidazol

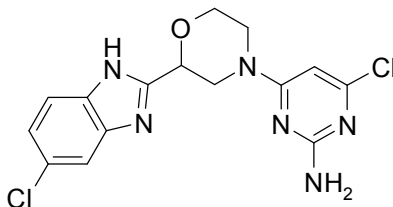
5 Una mezcla de 4-clorobenceno-1,2-diamina (2,0 g, 14,03 mmol) y ácido 4-bencilmorfolina-2-carboxílico (4,66 g, 21,04 mmol) en ácido polifosfórico (20 ml) se agitó a 140°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 100 ml de agua. La fase acuosa se hizo débilmente básica con hidróxido sódico acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color blanquecino. El residuo se trituroó con hex/EtOAc (1 x 25 ml). El sólido resultante se filtró, se aclaró con *n*-hexano y se recogió. El disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (2,1 g). LC-MS (ES) m/z = 328 [M+H]⁺.

Intermedio 220

5-Cloro-2-(2-morfolinil)-1*H*-benzoimidazol

15 A una solución de 4-bencil-2-(5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)morfolina (2,1 g, 6,41 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,234 g, 6,41 mmol) en CH₃OH (50 ml) en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió paladio sobre carbono (0,068 g, 0,641 mmol). La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 3 horas. Se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se filtró. El filtrado se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en agua (10 ml). El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa, eluyendo con 5~50% de CH₃OH en agua para producir el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 238 [M+H]⁺.

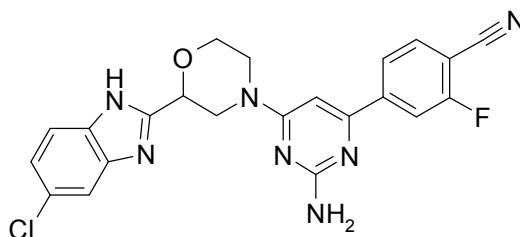
Intermedio 221

4-Cloro-6-[2-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

25 A una solución de 5-cloro-2-(2-morfolinil)-1*H*-benzoimidazol (200 mg, 0,841 mmol) y base de Hunig (109 mg, 0,841 mmol) en etanol (10 ml) en agitación a temperatura ambiente se le añadió 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (138 mg, 0,841 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 85°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se trituroó con EtOAc (1 x 5 ml). El sólido resultante se filtró y se recogió para producir el compuesto del título (300 mg). LC-MS (ES) m/z = 365, 367 [M+H]⁺.

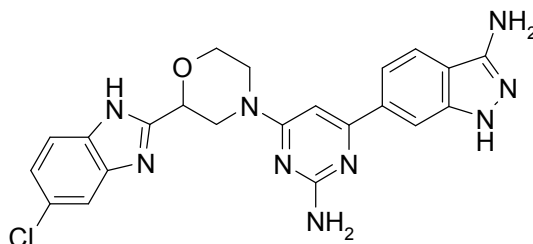
30

Intermedio 222

4-{2-Amino-6-[2-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

5 A una suspensión de 4-cloro-6-(2-(5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)morfolino)pirimidin-2-amina (200 mg, 0,548 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (176 mg, 0,712 mmol) y Na₂CO₃ (145 mg, 1,369 mmol) en 1,4-dioxano (2,4 ml) y agua (0,8 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd(PPh₃)₄ (63,3 mg, 0,055 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando una temperatura inicial alta de 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/THF (25/25 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (1 x 10 ml). El sólido resultante se filtró a través de un embudo de vidrio poroso grueso y se recogió para producir el compuesto del título (140 mg). LC-MS (ES) m/z = 450 [M+H]⁺.

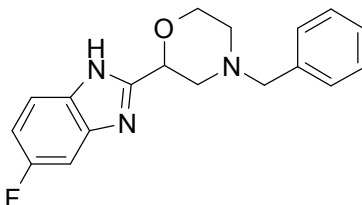
Ejemplo 108

6-{2-Amino-6-[2-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

15 A una solución de 4-{2-amino-6-[2-(5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (140 mg, 0,311 mmol) en etanol (5 ml) en agitación a temperatura ambiente se le añadió hidrazina hidrato (156 mg, 3,11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 85°C. El disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El producto en bruto se añadió a una columna sobre gel de sílice y se eluyó con CH₂Cl₂/MeOH para producir el compuesto del título (41 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 462 [M+H]⁺.

20 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,13-3,17 (m, 2H), 3,81 (t, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,12 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,35 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,84-4,89 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,30 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,48-7,50 (m, 1H), 7,60-7,73 (m, 3H), 7,97 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 12,80 (m, 1H).

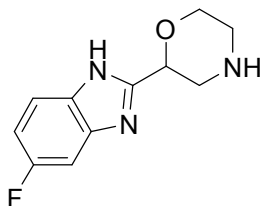
Intermedio 223

5-Fluoro-2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-1*H*-benzoimidazol

25 Una mezcla de 4-fluorobenceno-1,2-diamina (2,0 g, 15,86 mmol) y ácido 4-bencilmorfolina-2-carboxílico (5,26 g, 23,78 mmol) en ácido polifosfórico (20 ml) se agitó a 140°C durante una noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se trató con 100 ml de agua. La fase acuosa se hizo débilmente básica con hidróxido sódico acuoso 2 N y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color rojo. El residuo se trituró con Hexanos/EtOAc (1 x 25 ml). El sólido resultante se filtró, se aclaró con *n*-hexano y se recogió. El disolvente se evaporó al vacío para producir el compuesto del título (3,0 g). LC-MS (ES) m/z = 312 [M+H]⁺.

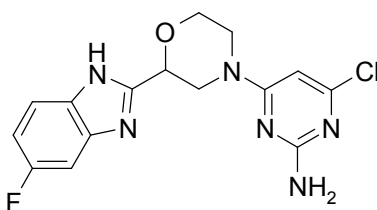
30

Intermedio 224

5-Fluoro-2-(2-morfolinil)-1*H*-benzoimidazol

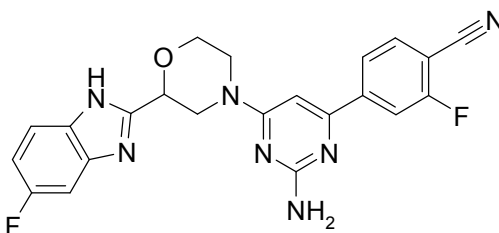
5 A una solución de 5-fluoro-2-[4-(fenilmetil)-2-morfolinil]-1*H*-benzoimidazol (3,0 g, 9,64 mmol) y cloruro de hidrógeno (0,703 g, 19,27 mmol) en CH₃OH (50 ml) en agitación en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió paladio sobre carbono (0,103 g, 0,964 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante una noche. Se añadió CH₂Cl₂ y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituró con EtOAc, se filtró y se secó para producir una sal hidrocloreto del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,0 g). LC-MS (ES) m/z = 222 [M+H]⁺.

10 Intermedio 225

4-Cloro-6-[2-(5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

15 A una suspensión de 5-fluoro-2-(2-morfolinil)-1*H*-benzoimidazol (200 mg, 0,904 mmol) y base de Hunig (409 mg, 3,16 mmol) en etanol (10 ml) en agitación a temperatura ambiente se le añadió 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (148 mg, 0,904 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 85°C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y agua (25 ml). El disolvente orgánico se evaporó al vacío para dar el producto en bruto. El residuo se trituró con EtOAc (1 x 5 ml). El sólido resultante se filtró y se recogió para producir el compuesto del título (250 mg). LC-MS (ES) m/z = 349 [M+H]⁺.

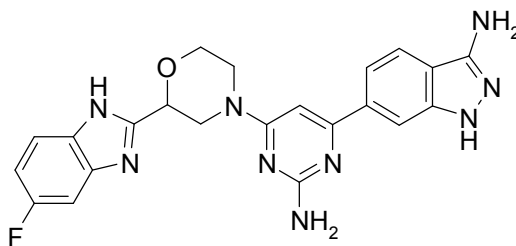
Intermedio 226

20 4-[2-Amino-6-[2-(5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

25 A una suspensión de 4-fluoro-6-[2-(5-cloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)morfolino]pirimidin-2-amina (250 mg, 0,717 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (230 mg, 0,932 mmol) y Na₂CO₃ (190 mg, 1,792 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (1,0 ml) en una atmósfera de nitrógeno se le añadió Pd(PPh₃)₄ (83 mg, 0,072 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando una temperatura inicial alta de 140°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/THF (25/25 ml) y agua (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se trituró con EtOAc (1 x 10 ml). El sólido resultante se filtró a través de un embudo de vidrio poroso grueso y se recogió para producir el compuesto del título (130 mg). LC-MS (ES) m/z = 434 [M+H]⁺.

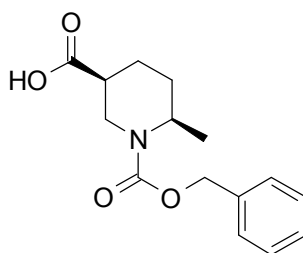
30

Ejemplo 109

6-{2-Amino-6-[2-(5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

5 A una solución de 4-{2-amino-6-[2-(5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (120 mg, 0,277 mmol) en etanol (3,0 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina hidrato (139 mg, 2,77 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando una temperatura inicial alta de 120°C durante 1 hora. Después de enfriar la reacción, el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto en bruto que se trituró con EtOAc (1 x 5 ml). El sólido resultante se filtró a través de un embudo de vidrio poroso mediano y se recogió para producir el compuesto del título (37 mg). LC-MS (ES) $m/z = 446 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3,10-3,17 (m, 2H), 3,81 (t, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,34 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 10 4,82-4,84 (m, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,02-7,09 (m, 1H), 7,25 (d, $J = 8,8$ Hz, 0,5H), 7,41-7,49 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 9,6$ Hz, 1,5H), 7,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 11,53 (s, 1H), 12,7 (s, 1H).

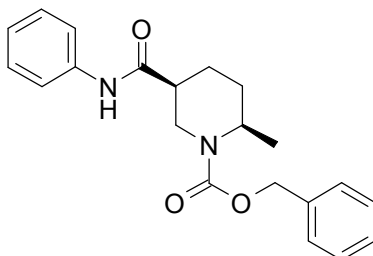
Intermedio 227

Ácido (3*S*,6*R*)-6-metil-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico

15 A una solución de 1-(fenilmetil) (3*S*,6*R*)-6-metil-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metilo (15 g, 51,5 mmol) en THF/agua/CH₃OH (10/5/1, 480 ml) se le añadió LiOH·H₂O (2,59 g, 61,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora. La mezcla se acidificó con HCl 1 N hasta que el pH fue de ~5 y después se concentró al vacío. El residuo resultante se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml) y CHCl₃ (2 x 300 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en bruto (17 g). LC-MS (ES) $m/z = 278 [M+H]^+$.

20

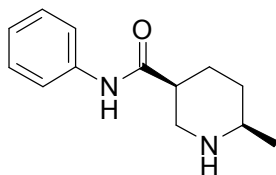
Intermedio 228

(2*R*,5*S*)-2-Metil-5-[(fenilamino)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo

25 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-6-metil-1-[(fenilmetil)oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (17 g, 61,3 mmol) en DMF (400 ml) se le añadieron anilina (8,56 g, 92 mmol), base de Hunig (32,1 ml, 184 mmol), HOBt (14,08 g, 92 mmol) y EDC (17,63 g, 92 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se diluyó con H₂O (~100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N (100 ml), H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título en bruto (21 g). LC-MS (ES) $m/z = 353 [M+H]^+$.

30

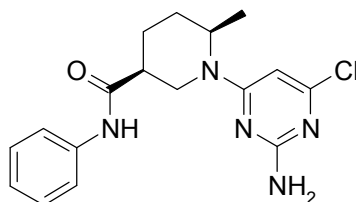
Intermedio 229

(3*S*,6*R*)-6-Metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida

- 5 Una solución de (2*R*,5*S*)-2-metil-5-[(fenilamino)carbonil]-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (21 g, 59,6 mmol) en EtOAc (250 ml) y EtOH (250 ml) se desgasificó. Se añadió Pd/C (al 10%, 6,34 g, 5,96 mmol) y después se burbujeó H₂ a través de la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de globo de H₂ durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en bruto (12 g). LC-MS (ES) m/z = 219 [M+H]⁺.

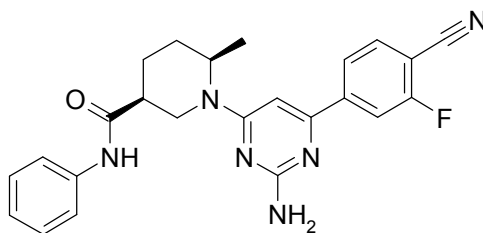
Intermedio 230

- 10 (3*S*,6*R*)-1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida



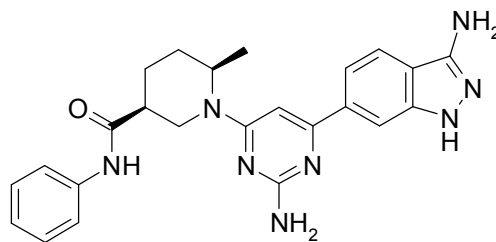
- 15 A una solución de (3*S*,6*R*)-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (12 g, 55 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (8,11 g, 49,5 mmol) y NaHCO₃ acuoso sat. (125 ml) y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. La reacción no se completó. La mezcla de reacción se enfrió, se añadió 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,9 g, 5,5 mmol) y se calentó a reflujo durante una noche. Cuando la reacción se completó, la mezcla se enfrió. A la mezcla se le añadieron aproximadamente 500 ml de H₂O para formar un precipitado y después se filtró para obtener un sólido gomoso. Después, el sólido gomoso se disolvió en EtOAc (~800 ml). La solución orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en bruto (20 g). LC-MS (ES) m/z = 346 [M+H]⁺.

Intermedio 231

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida

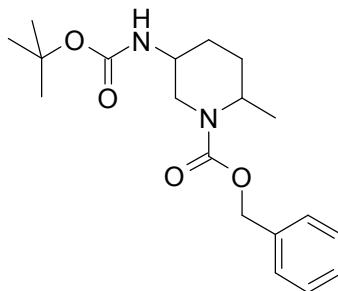
- 25 A una solución de (3*S*,6*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (8 g, 23,1 mmol) en 1,4-dioxano (250 ml) se le añadieron ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (5,72 g, 34,7 mmol), Pd(PPh₃)₄ (2,67 g, 2,3 mmol) y NaHCO₃ acuoso sat. (125 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió y se diluyó con H₂O (~400 ml) para formar un precipitado. La mezcla se filtró y el sólido gomoso se disolvió en EtOAc (~800 ml) y se concentró al vacío hasta que quedaron aproximadamente 50 ml de disolvente. La solución en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna de 400 g) eluyendo con EtOAc al 20%/hexanos a EtOAc al 70%/hexanos. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (10 g). LC-MS (ES) m/z = 431 [M+H]⁺.
- 30

Ejemplo 110

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida

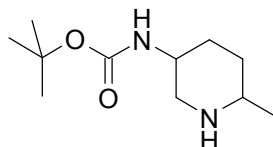
5 A una solución de (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (10 g, 23,2 mmol) en EtOH (400 ml) se le añadió hidrazina (22,8 ml, 465 mmol). La mezcla resultante se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 100°C durante una noche, se enfrió y se concentró al vacío. La solución en bruto se purificó por la cromatografía sobre gel de sílice (columna de 200 g) eluyendo con CHCl₃ al 100% a CHCl₃/CH₃OH/NH₄OH (9:1:0,1). Las fracciones puras que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (3 g). LC-MS (ES) *m/z* = 443 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,75 (s, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,29-7,34 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 7,3 Hz, 4H), 7,96 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 11,49 (s, 1H). El resto de fracciones que contenían el producto deseado y una pequeña cantidad de impurezas se combinaron, se concentraron al vacío y se cristalizaron en CH₃OH (~10 ml). Se obtuvo el material cristalino (3,6 g).

Intermedio 232

15 5-(((1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-2-metil-1-piperidinacarboxilato de *cis*-fenilmetilo

20 Se disolvió ácido *cis*-6-metil-1-(((fenilmetil)oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (2,62 g, 9,45 mmol) en alcohol *t*-butílico (20 ml, 212 mmol) (anhidro) en un vial de 40 ml. Se añadió trietilamina (1,975 ml, 14,17 mmol) seguido de la adición lenta de azidofosfato de difenilo (dppa) (1,87 ml, 8,65 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de reacción se concentró y después se disolvió de nuevo con 150 ml de EtOAc. La mezcla orgánica resultante se lavó con agua (50 ml) y salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El aceite transparente resultante se purificó en una columna de 50 g Biotage SNAP con un gradiente de EtOAc de 0 a 50% en hexano durante 40 minutos para producir el compuesto del título (1,06 g) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) *m/z* = 349 [M+H]⁺.

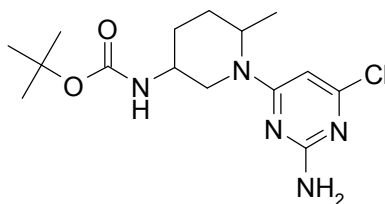
25 Intermedio 233

[[6-Metil-3-piperidinil]carbamato de *cis*-1,1-dimetiletilo

30 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el Pd/C de tipo Degussa (1,240 g, 0,583 mmol) seguido de 5-(((1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]amino)-2-metil-1-piperidinacarboxilato de *cis*-fenilmetilo (2,03 g, 5,83 mmol) en etanol (3 ml). La mezcla se evacuó, después se cargó de nuevo con hidrógeno (0,012 g, 5,83 mmol) en globo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa, se lavó con etanol y se concentró para producir el compuesto del título (1,21 g) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) *m/z* = 215 [M+H]⁺.

Intermedio 234

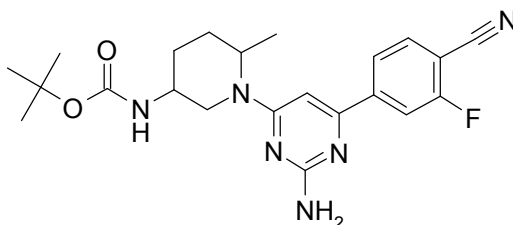
[(1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-1,1-dimetiletilo



5 Una mezcla de [6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-1,1-dimetiletilo (1,21 g, 5,65 mmol) y 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,852 g, 11,29 mmol) se disolvió en etanol (10 ml) en un vial para microondas de 5 ml. Se añadió trietilamina (1,57 ml, 11,3 mmol) y la solución se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró y se purificó en una columna de 10 g Biotage SNAP con un gradiente de EtOAc de 0 a 50% en hexano. Se aislaron dos manchas. La mancha que eluyó más tarde era el compuesto del título (1,70 g) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) m/z = 341 [M+H]⁺.

10 Intermedio 235

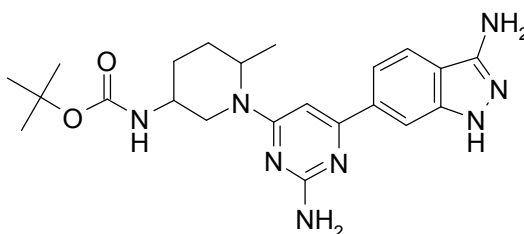
{{(1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-1,1-dimetiletilo



15 En un vial de 20 ml que puede cerrarse herméticamente se añadieron [1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-1,1-dimetiletilo (1,07 g, 3,13 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,774 g, 4,70 mmol), 1,4-dioxano (10 ml) y NaHCO₃ acuoso sat. (5 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,543 g, 0,470 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. El vial se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. El análisis por LCMS muestra una finalización de aproximadamente 30%. Se añadieron 200 mg más del ácido borónico y 150 mg de catalizador y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 110°C. La reacción se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó con 20 30 ml de agua y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. La purificación en una columna de 40 g de Biotage SNAP con un gradiente de EtOAc de 0 a 60% en hexano durante 40 minutos produjo el compuesto del título (984 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) m/z = 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 111

{{(1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-1,1-dimetiletilo

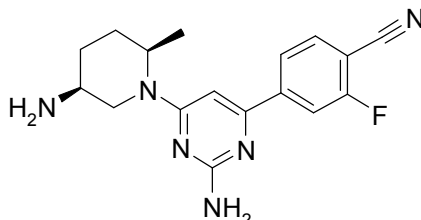


25 Se disolvió {{(1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-1,1-dimetiletilo (77 mg, 0,181 mmol) en etanol (3 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente. Se añadió hidrazina monohidrato (0,266 ml, 5,42 mmol), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 100°C. Después, la reacción se concentró, se disolvió de nuevo en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC 30 (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH₃CN al 20%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 45%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones con el producto deseado se combinaron y el volumen se redujo hasta que se retiró la mayor parte del CH₃CN. A la mezcla acuosa resultante se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas 35 se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del

título. LC-MS (ES) $m/z = 439 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,11 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,24 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,65 (m, 4H), 2,56-2,68 (m, 1H), 4,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,69 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s a, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

5 Intermedio 236

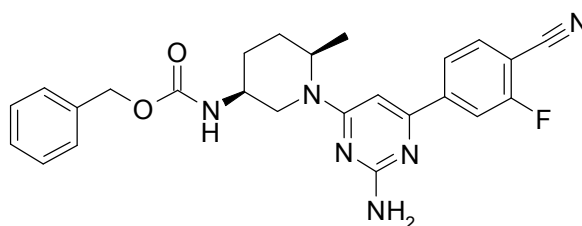
4-{2-Amino-6-[(2*R*,5*S*)-5-amino-2-metil-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



10 A una solución de {(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (985 mg, 2,310 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (10 ml, 40,0 mmol) en un vial de 40 ml. Se formó un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (1,15 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 327 [M+H]^+$.

Intermedio 237

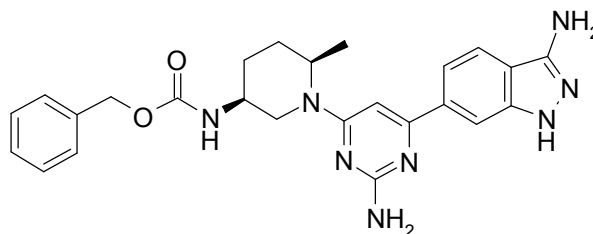
{(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo



15 A una solución de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*S*)-5-amino-2-metil-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (170 mg, 0,426 mmol) en THF (4 ml) se le añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 ml) seguido de cloridocarbonato de fenilmetilo (0,07 ml, 0,47 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se diluyó con 3 ml de agua y después se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Después, el extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El aceite resultante de color amarillo se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 50% en hexano durante 30 minutos para producir el compuesto del título (57 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 327 [M+H]^+$.

Ejemplo 112

{(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo

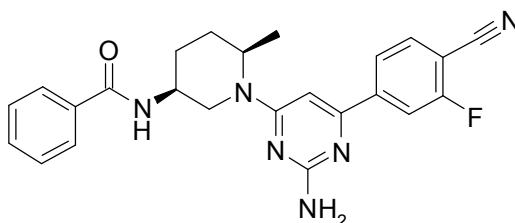


25 A {(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo (57 mg, 0,124 mmol) en etanol (3 ml) se le añadió hidrazina (0,182 ml, 3,71 mmol) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente. Después, la solución de tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Después, la reacción se concentró, se disolvió de nuevo 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH_3CN al 33%/H $_2$ O, TFA al 0,1% a CH_3CN al 58%/H $_2$ O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar el CH_3CN . A la mezcla acuosa resultante se le añadieron 5 ml de $NaHCO_3$ acuoso saturado y después se extrajo 3 veces con

EtOAc. Después, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 473$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,12 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,66 (m, 4H), 2,67 (dt, $J = 3,7, 1,8$ Hz, 1H), 3,38 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,73 (s a, 1H), 5,06 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,04-6,20 (s a, 2H), 6,58 (s a, 1H), 7,30-7,46 (m, 6H), 7,55 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,52 (s a, 1H).

Intermedio 238

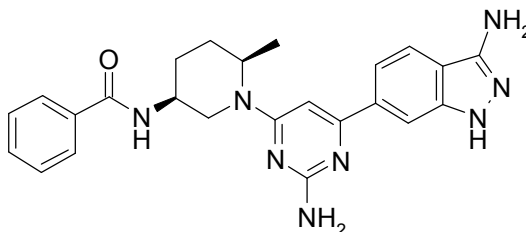
N-{(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}benzamida



A {(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbomato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,234 mmol) en un vial de 20 ml se le añadieron 2 ml de HCl 4 M en 1,4-dioxano y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después, la reacción se concentró. Al sólido blanquecino resultante se le añadió una solución premezclada de ácido benzoico (34,4 mg, 0,281 mmol), EDC (67,4 mg, 0,352 mmol), HOBT (71,8 mg, 0,469 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,129 ml, 1,172 mmol) en DMF (2 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, después se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (30 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 431$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 113

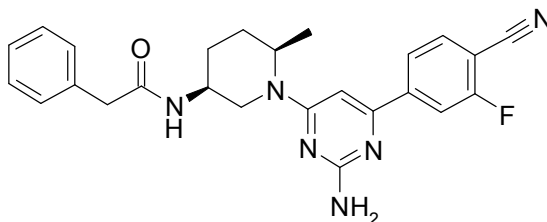
N-{(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}benzamida



A *N*-{(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}benzamida (101 mg, 0,234 mmol) en etanol (2 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente se le añadió hidrazina monohidrato (0,22 ml, 7,02 mmol) y la reacción se tapó y se calentó durante una noche a 100°C. La reacción se concentró, se disolvió de nuevo en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH_3CN al 15%/H₂O, TFA al 0,1% a CH_3CN al 40%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH_3CN . A la mezcla acuosa resultante se le añadió NaHCO_3 acuoso sat. y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). El extracto orgánico lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 443$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,19 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,24 (s, 1H), 1,66-1,93 (m, 5H), 2,54 (s, 1H), 3,89 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,13 (s a, 1H), 6,62 (s, 1H), 7,47-7,59 (m, 5H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 8,43 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 11,51 (s a, 1H).

Intermedio 239

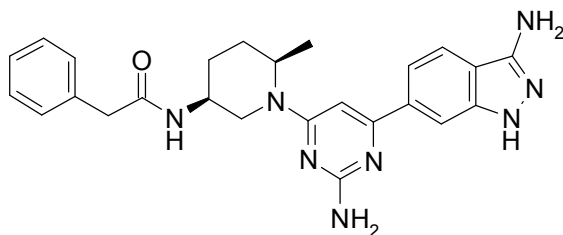
N-{(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}-2-fenilacetamida



- 5 Se añadió una solución premezclada de ácido fenilacético (45,0 mg, 0,331 mmol), EDC (79 mg, 0,413 mmol), HOBT (84 mg, 0,551 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,152 ml, 1,378 mmol) en DMF (2 ml) a 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*S*)-5-amino-2-metil-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,276 mmol) en DMF (2 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó con una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 85% en hexano durante 25 minutos para producir el compuesto del título (105 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 445 [M+H]⁺.

Ejemplo 114

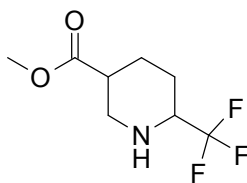
N-{(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}-2-fenilacetamida



- 15 A *N*-{(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}-2-fenilacetamida (105 mg, 0,236 mmol) en etanol (2 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse se le añadió hidrazina (0,22 ml, 7,1 mmol) y después la reacción se tapó y se calentó en una placa caliente a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió de nuevo en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH₃CN al 15%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 45%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. A la mezcla acuosa resultante se le añadió NaHCO₃ acuoso sat. y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). El extracto orgánico lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 457 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,61-1,76 (m, 4H), 2,57-2,68 (m, 1H), 3,44 (s, 2H), 3,59 (dd, *J* = 7,7, 3,4 Hz, 1H), 4,38-4,84 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,11 (s a, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,21-7,36 (m, 5H), 7,54 (dd, *J* = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 240

- 30 6-(Trifluorometil)-3-piperidinacarboxilato de cis-metilo

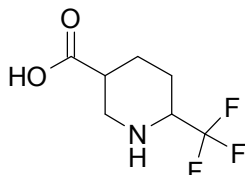


- 35 A una solución de 6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxilato de metilo (10 g, 48,7 mmol) en CH₃OH (100 ml) se le añadió óxido de platino (IV) (0,332 g, 1,462 mmol) seguido de HCl concentrado (4,47 ml, 53,6 mmol) en un agitador Parr. La mezcla se desgasificó (3 x) con nitrógeno y la mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de 379,211 kPa (55 psi) de H₂ (durante la primera hora fueron necesarias ~3 recargas con gas H₂ para reestablecer la presión a 379,211 kPa (55 psi)). La mezcla de reacción se desgasificó (3 x) con nitrógeno, se filtró, se trató con 1 ml

de HCl 12 N y se concentró. El residuo resultante se co-evaporó en tolueno (100 ml) seguido de CH₃CN (100 ml) y se secó al vacío para producir la sal HCl del compuesto del título (10,8 g) en forma de un sólido de color blanco que era el isómero cis al 90%. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,84 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,15 (dc, J = 14,2, 3,5 Hz, 1H), 2,30-2,39 (m, 1H), 3,09-3,16 (m, 1H), 3,42 (dd, J = 13,4, 4,3, 1H), 3,80 (s, 3H), 4,17-4,35 (m, 1H).

5 Intermedio 241

Ácido cis-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico

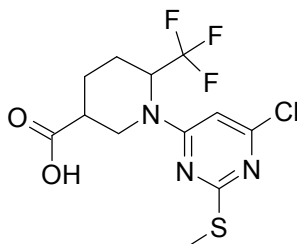


10 En un tubo que puede cerrarse herméticamente se añadió 6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxilato de cis-metilo (7,8 g, 31,5 mmol) seguido de 1,4-dioxano (30 ml) y HCl concentrado (30 ml). El tubo se cerró herméticamente y la mezcla resultante se agitó durante 6 horas a 100°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno (~100 ml). La mezcla se concentró y el residuo resultante se destiló azeotrópicamente con más tolueno (~100 ml) seguido de evaporación del CH₃CN (~50 ml). El sólido resultante se trituró con CH₃CN y se filtró para producir la sal HCl del producto deseado (5,9 g) en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,78-1,92 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 3,37 (dd, J = 13,4, 4,3 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,25 (m, 1H).

15

Intermedio 242

Ácido cis-1-[6-cloro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico

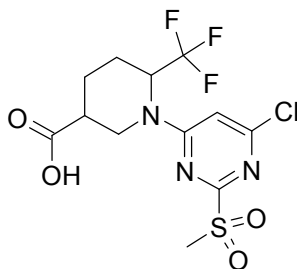


20 A ácido cis-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico (3,393 g, 14,52 mmol) en THF (1,5 ml) se le añadieron tamices moleculares y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y después se añadió lentamente LiHMDS (43,6 ml, 43,6 mmol). Después de que se completara la adición, se añadió 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (3,40 g, 17,43 mmol). Después de 0,5 horas, la reacción se interrumpió con 30 ml de agua y con la adición gota a gota de HCl 6 N hasta que el pH se volvió ácido. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto en forma de un aceite. LC-MS (ES) m/z = 356 [M+H]⁺.

25

Intermedio 243

Ácido cis-1-[6-cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico

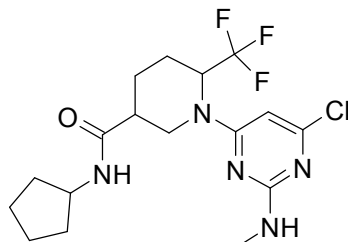


30 Una suspensión de ácido cis-1-[6-cloro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico (180 mg, 0,506 mmol) en CH₃OH (8 ml) y agua (2,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con una solución premezclada de oxone (778 mg, 1,27 mmol) en agua (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El pH se ajustó a pH ácido con HCl 1 N y después se añadieron 5 ml de agua. La mezcla resultante se

filtró sobre un embudo de vidrio poroso para aislar el compuesto del título (79 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 388, 390 [M+H]^+$.

Intermedio 244

Cis-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

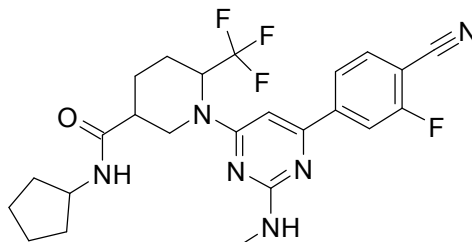


5

En un vial de 20 ml se disolvió ácido cis-1-[6-cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico (77 mg, 0,199 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y se añadió base de Hunig (0,14 ml, 0,794 mmol) seguido de metilamina (0,199 ml, 0,397 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron 100 μ l más de metilamina 2 M en THF y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis por LCMS indicó que se había completado en >95%. La reacción se concentró, después se disolvió de nuevo con DMF (2 ml) y se añadieron HOBT (60,8 mg, 0,397 mmol), EDC (57,1 mg, 0,298 mmol), *N*-metilmorfolina (0,109 ml, 0,993 mmol) y ciclopentilamina (0,029 ml, 0,298 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron. El material resultante se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH_3CN al 40%/H₂O, TFA al 0,1% a CH_3CN al 60%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 406 [M+H]^+$.

20 Intermedio 245

Cis-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

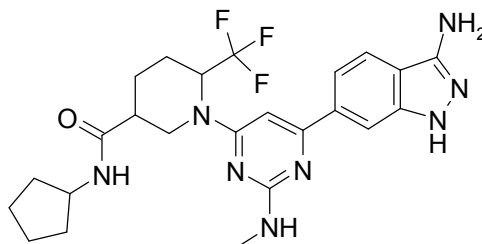


A una mezcla de cis-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (46 mg, 0,113 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (28,0 mg, 0,170 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se le añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (0,5 ml) y se burbujeó gas N_2 a través de la mezcla resultante durante 10 minutos en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente. Se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (19,7 mg, 0,017 mmol) y se burbujeó N_2 durante 5 minutos más. El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite resultante de color amarillo se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 40% en hexano para producir el compuesto del título (37 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 491 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 115

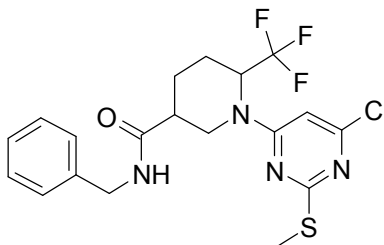
cis-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



5 A cis-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (37 mg, 0,075 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,11 ml, 2,26 mmol) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente y la reacción se tapó y se calentó durante una noche a 100°C. La reacción se concentró, después se disolvió de nuevo en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (35 ml/min, CH₃CN al 25%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 50%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron y el volumen se redujo a presión reducida hasta que la mayor parte del CH₃CN se retiró. A la mezcla acuosa resultante se le añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material resultante se transfirió a un vial y se añadió agua para la liofilización durante una noche y producir el compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 503 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,30-1,45 (m, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,64 (dd, *J* = 8,3, 4,3 Hz, 2H), 1,73-1,87 (m, 5H), 2,08 (s a, 1H), 2,33 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 2,84 (s a, 3H), 3,94-4,07 (m, 1H), 5,39 (s, 2H), 6,78 (s a, 2H), 7,62-7,74 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,02 (s a, 1H), 11,52 (s, 1H).

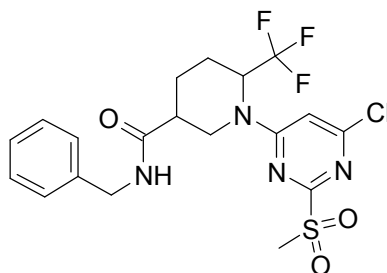
Intermedio 246

20 Cis-1-[6-cloro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



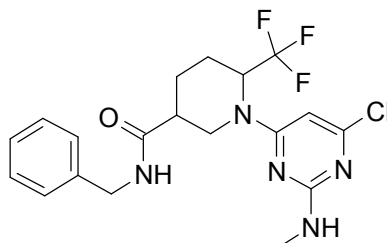
25 A ácido cis-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxílico (50 mg, 0,254 mmol) en THF (1,5 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente se le añadieron tamices moleculares y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota LiHMDS (0,888 ml, 0,888 mmol), la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 minutos y después se añadió 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (59,4 mg, 0,304 mmol). La reacción se comprobó por LCMS después de 5 minutos y se observó una conversión muy pura. Después, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas más. Se añadió agua (5 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl 1 N hasta que la mezcla se volvió ligeramente ácida. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto se disolvió en DMF (1,5 ml) y después se añadieron HOBT (78 mg, 0,507 mmol), EDC (58,3 mg, 0,304 mmol) y *N*-metilmorfolina (0,139 ml, 1,268 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadió bencilamina (0,033 ml, 0,304 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El análisis por LCMS de la reacción indicó una conversión pura. A la reacción se le añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite de color amarillo se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 35% en hexanos durante 30 minutos para producir el compuesto del título (49 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) m/z = 445 [M+H]⁺.

Intermedio 247

1-[6-Cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

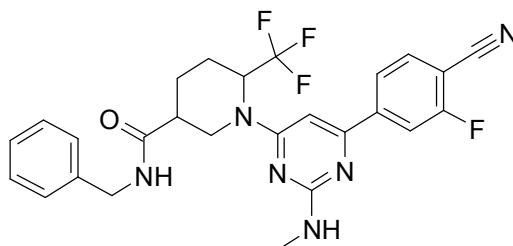
- 5 Una suspensión de cis-1-[6-cloro-2-(metiltio)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (550 mg, 1,236 mmol) en CH₃OH (5 ml) y agua (1,5 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con una solución premezclada de oxone (2280 mg, 3,71 mmol) en agua (0,5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se filtró. El sólido se secó en una estufa de vacío a 35°C durante una noche para producir el compuesto del título en bruto (834 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) *m/z* = 477 [M+H]⁺.

10 Intermedio 248

Cis-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

- 15 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió cis-1-[6-cloro-2-(metilsulfonil)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (400 mg, 0,839 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), después se añadió base de Hunig (0,730 ml, 4,19 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió metilamina (1,677 ml, 3,35 mmol, 2 M en THF) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y después se añadió CH₃OH (15 ml). Se observó un sólido insoluble y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (301 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) *m/z* = 428 [M+H]⁺.

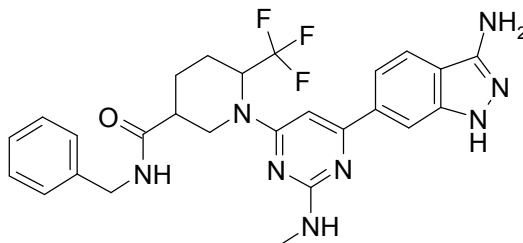
20 Intermedio 249

Cis-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

- 25 A una mezcla de cis-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (100 mg, 0,234 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (57,8 mg, 0,351 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se le añadió NaHCO₃ acuoso saturado y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos en un vial para microondas de 5 ml. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (40,5 mg, 0,035 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó durante una noche sobre una placa caliente a 100°C. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite de color amarillo resultante se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 40% en hexano durante 30 minutos para producir el compuesto del título (66 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 513

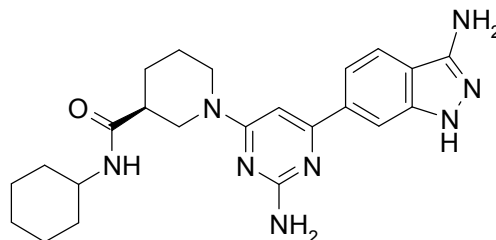
[M+H]⁺.

Ejemplo 116

Cis-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

5 A una solución de 1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (66 mg, 0,129 mmol) en etanol (2 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió hidrazina monohidrato (0,121 ml, 3,86 mmol). La reacción se tapó y se calentó durante una noche. Puesto que la reacción no se había completado, se añadieron 50 μ l más de hidrazina monohidrato y se calentó durante una noche. Después, la reacción se concentró, se disolvió de nuevo en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5 μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (35 ml/min, CH₃CN al 25%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 50%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron y el volumen se redujo al vacío hasta que se retiró la mayor parte del CH₃CN. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material resultante se transfirió en un vial, se añadió agua y se liofilizó durante una noche para producir el compuesto del título (27 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 525 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,81-1,88 (m, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 2,43-2,49 (m, 1H), 2,84 (s a, 3H), 3,14 (s a, 1H), 4,20-4,43 (m, 2H), 5,40 (s, 2H), 6,80 (s a, 1H), 7,22-7,31 (m, 3H), 7,31-7,38 (m, 2H), 7,62-7,69 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 8,02 (s a, 1H), 8,54 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ejemplo 117

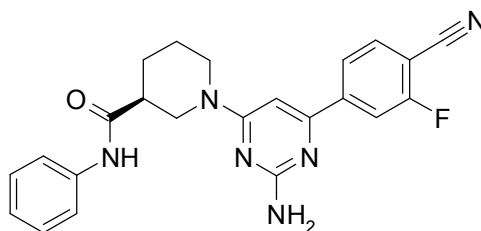
(3*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida

Un vial para microondas de 5 ml se cargó con (3*S*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-*N*-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida (50 mg, 0,148 mmol), *N*-acetil-*N*-[1-acetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-il]acetamida (68,4 mg, 0,178 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (121 mg, 0,148 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (1,5 ml) y K₂CO₃ 2 M (0,75 ml), el vial se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se calentó en un microondas durante 10 minutos a 150°C. La capa orgánica superior se separó y se concentró. El material resultante se disolvió en 1 ml de DMSO, después se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Trilution con una realización phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA. 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros, de 7,3 minutos (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 40%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para aislar 19 mg del intermedio de producto de Suzuki en forma de una sal TFA. Después, el sólido se disolvió en CH₃OH (4 ml) y HCl 6 N (ac.) (100 μ l, 0,600 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 95°C durante 2 horas. Después, la reacción se concentró y se disolvió de nuevo en 2 ml de agua y 1 ml de CH₃CN. La mezcla resultante se liofilizó para producir una sal HCl del compuesto del título (30 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 435 [M+H]⁺. El espectro de RMN observó un gran pico de agua. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,08-1,30 (m, 4H), 1,36-1,59 (m, 2H), 1,59-1,77 (m, 4H), 1,91 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 3,09 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 3,20 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 4,38 (s a, 1H), 4,57-4,91 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,94-8,01 (m, 2H), 12,62 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H).

40

Intermedio 250

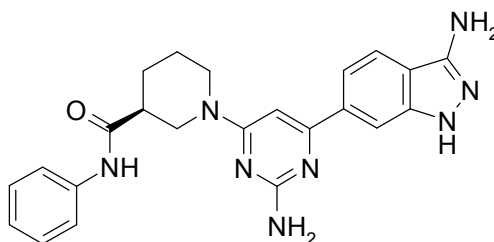
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida



5 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con (3S)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-N-fenil-3-piperidinacarboxamida (100 mg, 0,301 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (59,6 mg, 0,362 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (24,61 mg, 0,030 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y K₂CO₃ 2 M (2 ml) y el vial se cerró herméticamente y se calentó en un microondas durante 10 minutos a 150°C. La capa orgánica superior se separó y se concentró. El aceite resultante se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Trilution con una realización phenomenex Luna 5μ C18(2) 100A, AXIA. 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros, de 7,3 minutos (47 ml/min, CH₃CN al 23%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 53%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir una sal TFA del compuesto del título (59 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 118

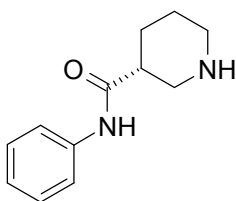
15 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida



A una solución de (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida (55 mg, 0,132 mmol) en etanol (3 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente se le añadió hidrazina monohidrato (0,149 ml, 3,04 mmol). El vial se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. El análisis por HPLC mostró una conversión limpia completa de 70%. Se añadieron 100 μl más de hidrazina monohidrato y el calentamiento continuó. La reacción se concentró y el material resultante se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Trilution con una realización phenomenex Luna 5μ C18(2) 100A, AXIA. 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros, de 7,3 minutos (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 40%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir una sal TFA del compuesto del título (42 mg) en forma de un producto de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 429 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,43-1,59 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 2H), 2,03-2,16 (m, 1H), 2,57-2,69 (m, 1H), 3,12-3,31 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 4,40-4,58 (m, 1H), 4,72-5,07 (m, 1H), 6,94-7,11 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,90 (d, 1H), 10,08 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 12,10 (s a, 2H).

30 Intermedio 251

(3R)-N-Fenil-3-piperidinacarboxamida

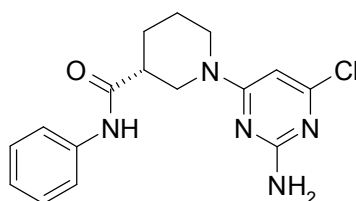


Una solución de ácido (3R)-1-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (1 g, 4,36 mmol), HOBT (1,336 g, 8,72 mmol), EDC (1,003 g, 5,23 mmol) y N-metilmorfolina (2,40 ml, 21,81 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 5

5 minutos. Después, se añadió anilina (0,48 ml, 5,23 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. Después, la reacción se interrumpió con 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite resultante se purificó con una columna de gel de sílice con un gradiente de EtOAc de 0 a 35% en hexano para aislar 1,01 g del producto *N*-Boc protegido en forma de un sólido. Después, al sólido se le añadió una solución premezclada de TFA (2 ml, 13 mmol) y CH₂Cl₂ (4 ml). La mezcla resultante se agitó durante 0,5 horas y después se concentró para obtener una sal TFA del compuesto del título en bruto en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 205 [M+H]⁺.

Intermedio 252

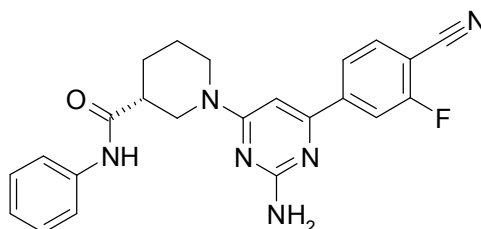
10 (3*R*)-1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida



15 A una solución de (3*R*)-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (339 mg, 1,66 mmol) en CH₃CN (3 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadieron base de Hunig (0,87 ml, 4,98 mmol) y 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (299 mg, 1,83 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 160°C en condiciones de microondas durante 0,5 horas. Después de la refrigeración, se formó un sólido a partir de la mezcla de reacción. Después, el sólido se aisló por filtración, lavando con CH₃CN para producir el compuesto del título en bruto (239 mg) en forma de un sólido de color pardo claro. LC-MS (ES) m/z = 332 [M+H]⁺.

Intermedio 253

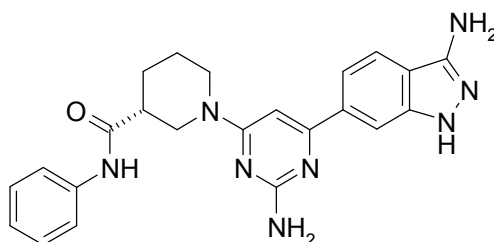
(3*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida



20 Un vial para microondas de 5 ml se cargó con (3*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (100 mg, 0,301 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (59,6 mg, 0,362 mmol) y aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (24,6 mg, 0,030 mmol). Se añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y K₂CO₃ 2 M (2 ml) y el vial se cerró herméticamente y se calentó a 150°C en condiciones de microondas durante 10 minutos. La capa orgánica superior se separó y se concentró. El aceite resultante se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Trilution con una realización phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA. 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros, de 7,3 minutos (47 ml/min, CH₃CN al 23%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 53%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir una sal TFA del compuesto del título (93 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 417 [M+H]⁺.

Ejemplo 119

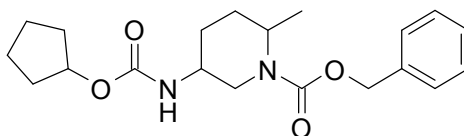
(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida



5 A una solución de (3*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,216 mmol) en Etanol (4 ml) en un vial para microondas de 5 ml se le añadió hidrazina monohidrato (0,24 ml, 4,97 mmol). El vial se tapó y se calentó durante una noche a 100°C. La reacción se completó sólo en 50% según se determinó mediante análisis por HPLC. Se añadió más cantidad de hidrazina monohidrato (0,244 ml, 4,97 mmol) y la mezcla de reacción se continuó para calentar durante una noche. La reacción se concentró y el material resultante se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Trilution con una realización phenomenex Luna 5 μ C18(2) 100A, AXIA. 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros, de 7,3 minutos (47 ml/min, CH₃CN al 12%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 42%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para producir una sal TFA del compuesto del título (66 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 429 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,43-1,62 (m, 1H), 1,75-1,94 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 1H), 2,55-2,69 (m, 1H), 3,11-3,31 (m, 2H), 3,43-3,53 (m, 1H), 4,41-4,58 (m, 1H), 4,72-5,06 (m, 1H), 6,96-7,10 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,37-7,43 (m, 1H), 7,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,75 (s a, 1H), 7,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 10,08 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 12,10 (s a, 2H).

Intermedio 254

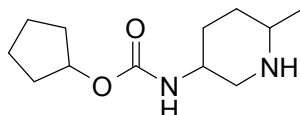
15 5-[[Ciclopentiloxi]carbonil]amino]-2-metil-1-piperidinacarboxilato de cis-fenilmetilo



20 A una mezcla de ácido cis-6-metil-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (200 mg, 0,721 mmol), alcohol ciclopentilo (1,5 ml, 16,51 mmol) y trietilamina (0,151 ml, 1,082 mmol) se le añadió lentamente azidofosfato de difenilo (dppa) (0,171 ml, 0,793 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y después a 125°C. Después de 4 h, la reacción se diluyó con EtOAc (40 ml) y se lavó con agua. Después, el extracto orgánico se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se purificó con una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 50% en hexano durante 35 minutos para producir el compuesto del título (160 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) $m/z = 361 [M+H]^+$.

Intermedio 255

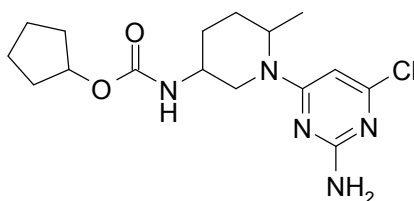
25 [6-Metil-3-piperidinil]carbamato de cis-ciclopentilo



30 Se disolvió 5-[[ciclopentiloxi]carbonil]amino]-2-metil-1-piperidinacarboxilato de cis-fenilmetilo (160 mg, 0,444 mmol) en etanol (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 25 ml. Se añadió Pd/C (94 mg, 0,044 mmol) de tipo degussa y la mezcla resultante se desgasificó al vacío y se cargó con H₂ en un globo. La reacción se agitó durante 4 horas y después se filtró a través de un filtró de jeringa. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título en bruto (107 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) $m/z = 227 [M+H]^+$.

Intermedio 256

[1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-ciclopentilo

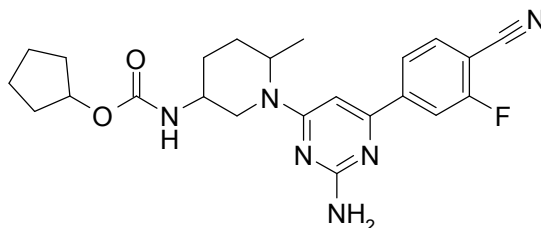


35 A una solución de [6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-ciclopentilo (107 mg, 0,473 mmol) en etanol (3 ml) se le añadieron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (116 mg, 0,709 mmol) y K₂CO₃ (98 mg, 0,709 mmol) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente. La solución se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Después, la reacción se comprobó mediante análisis por LCMS y se determinó que no se había completado. Se añadieron más cantidad de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (30 mg) y K₂CO₃ (50 mg) y la mezcla resultante se calentó durante una noche. La reacción se concentró y después se añadieron 5 ml de DMF. Algunos sólidos no eran solubles. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo 3 veces con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con

salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. Después, el aceite transparente se purificó con una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 50% en hexano durante 30 minutos para producir el compuesto del título (135 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) $m/z = 354$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 257

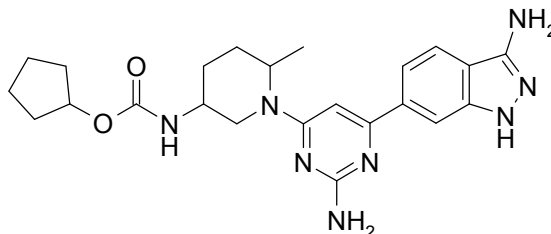
5 {1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-ciclopentilo



10 Se disolvieron [1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-3-piperidinil]carbamato de cis-ciclopentilo (135 mg, 0,382 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (94 mg, 0,572 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un vial de 20 ml que puede cerrarse herméticamente. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (1,5 ml) y la mezcla resultante se burbujeó con gas N_2 durante 10 minutos. Se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (66 mg, 0,057 mmol) y se burbujeó gas N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos más. El vial se tapó y se calentó durante una noche a 100°C . La reacción se filtró a través de un filtro de jeringa y se lavó con 1,4-dioxano. El filtrado se concentró, después se disolvió de nuevo en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH_3CN al 33%/H $_2\text{O}$, TFA al 0,1% a CH_3CN al 58%/H $_2\text{O}$, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron y se liofilizaron para producir una sal TFA del compuesto del título (98 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 439$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 120

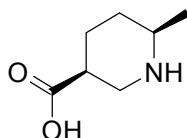
{1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-ciclopentilo



20 Se disolvió {1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-ciclopentilo (98 mg, 0,223 mmol) en etanol (3 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente. Se añadió hidrazina monohidrato (0,329 ml, 6,70 mmol), el vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó durante una noche a 100°C . Después, la reacción se concentró, se disolvió de nuevo en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condición de HPLC: Gilson de acceso ilimitado usando el software Unipoint con una realización Varian Polaris 5μ C18(2) 100A, 50 x 30,00 mm y 5 micrómetros de 10 minutos (30 ml/min, CH_3CN al 20%/H $_2\text{O}$, TFA al 0,1% a CH_3CN al 45%/H $_2\text{O}$, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones de producto se combinaron, se concentraron y se liofilizaron para obtener una sal TFA del compuesto del título (57 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 450$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 1,21 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H), 1,52-1,74 (m, 8H), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,66-3,08 (m, 1H), 3,40 (s a, 2H), 4,18-4,76 (m, 1H), 4,85-5,35 (m, 1H), 4,99 (s a, 1H), 6,83-6,95 (m, 1H), 7,24 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 7,70-7,77 (m, 1H), 7,91 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 11,93-12,27 (m, 2H).

Intermedio 258

Ácido (3S,6R)-6-metil-3-piperidinacarboxílico

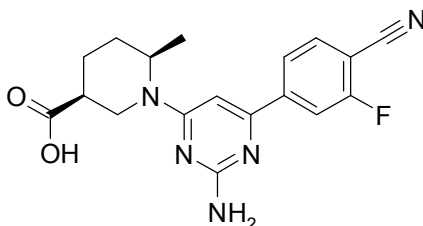


35 En un tubo de 75 ml que puede cerrarse herméticamente se añadieron (3S,6R)-6-metil-1,3-piperidinadicarboxilato de

1-(fenilmetil) 3-metilo (10 g, 34,3 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y HCl concentrado (20 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 3 horas. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. El análisis por HPLC no mostró material de partida y el análisis por RMN mostró que el material principal era el producto deseado. La solución se transfirió a un matraz de fondo redondo de 500 ml y se concentró a sequedad. La trituración con Et₂O y CH₃CN produjo la sal HCl del compuesto del título (6,17 g) en forma de un aceite incoloro que se convirtió en un sólido de color blanco después de reposar durante una noche. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 6,51 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,46 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H).

Intermedio 259

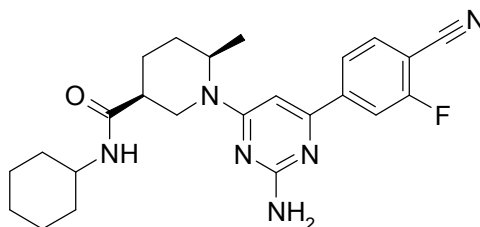
Ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico



Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (3 g, 18,3 mmol), ácido (3*S*,6*R*)-6-metil-3-piperidinacarboxílico (3,98 g, 20,12 mmol) y NaHCO₃ (7,68 g, 91 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (50 ml) se agitó durante una noche a 117°C en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró que el material de partida 4,6-dicloro-2-pirimidinamina se había consumido. Después, se añadieron ácido 4-ciano-3-fluorobencenoborónico (3,32 g, 20,12 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,423 g, 0,366 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 117°C. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y EtOAc (200 ml). En este momento, el pH de la solución era de 9. El compuesto permaneció en la capa de agua. La capa de agua se separó de la capa orgánica. Había una pequeña cantidad de suspensión de color blanco y de color amarillo en la capa de agua, que se retiró por filtración (no era el producto). A la capa acuosa se le añadió gota a gota HCl 6 N para preparar el pH = 4. Se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (3,6 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 356 [M+H]⁺.

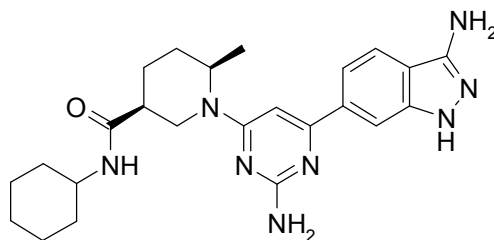
Intermedio 260

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



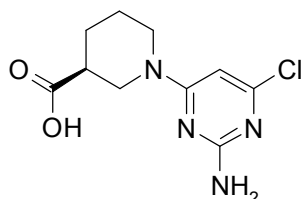
A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (415 mg, 1,128 mmol) y HATU (533 mg, 1,401 mmol) en DMF (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 10 ml se le añadió base de Hunig (0,408 ml, 2,34 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió ciclohexilamina (0,16 ml, 1,401 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (245 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 437 [M+H]⁺.

Ejemplo 121

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida

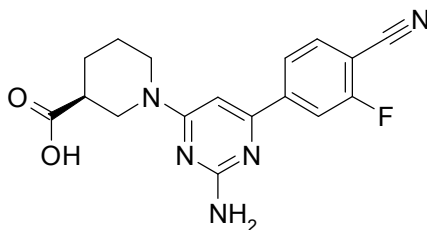
5 En un tubo para microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (235 mg, 0,538 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,376 ml, 2,153 mmol) e hidrazina anhidra (0,101 ml, 3,23 mmol) y la mezcla de suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C con calentamiento, todo el sólido de la mezcla se disolvió. Después de una noche, se había formado una suspensión de color amarillo al igual que una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. El sólido de color negro y el sólido de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro era más pesado que el sólido de color amarillo en el disolvente de CH₃OH. El sólido de color amarillo en CH₃OH se filtró y se lavó con CH₃OH para retirar el color y producir el compuesto del título (157 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 449 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,05-1,35 (m, 8H), 1,50-1,88 (m, 9H), 2,24 (s, 1H), 2,90 (s, 1H), 3,46-3,60 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,57 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,94 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

Intermedio 261

Ácido (3*S*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-piperidinacarboxílico

20 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,397 g, 8,52 mmol), ácido (3*S*)-3-piperidinacarboxílico (1 g, 7,74 mmol) y base de Hunig (2,70 ml, 15,49 mmol) en NMP (10 ml) se calentó en el microondas a 140°C durante 90 minutos. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto deseado. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (160 ml). El sólido formado se filtró y el sólido filtrado se identificó como el material de partida 4,6-dicloro-2-pirimidinamina. El producto permaneció en la solución acuosa. Se añadió HCl 1 N para ajustar a pH = 7. Después, la solución acuosa se extrajo 3 veces con una mezcla de CHCl₃ e isopropanol (200:10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron para producir el compuesto del título (1,99 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 257 [M+H]^+$.

Intermedio 262

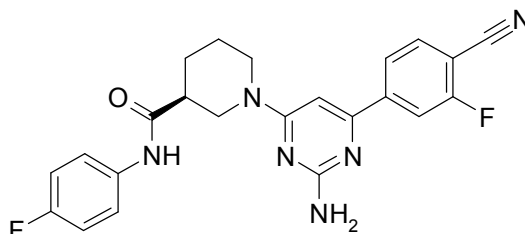
Ácido (3*S*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico

30 Una mezcla de ácido (3*S*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-piperidinacarboxílico (1,9 g, 7,40 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (1,465 g, 8,88 mmol) y NaHCO₃ (0,622 g, 7,40 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2,5 ml) se agitó durante 10 minutos en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,171 g, 0,148 mmol) y el tubo para microondas se calentó a 140°C durante 50 minutos en un microondas. El análisis por LCMS mostró 50% del producto deseado. Después, la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La mezcla de color amarillo se filtró

y se secó. El sólido se lavó con Et₂O (3 x) y se secó. El filtrado se vertió en agua. El sólido formado se filtró y se secó. Los sólidos se combinaron para producir el compuesto del título (1,8 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

Intermedio 263

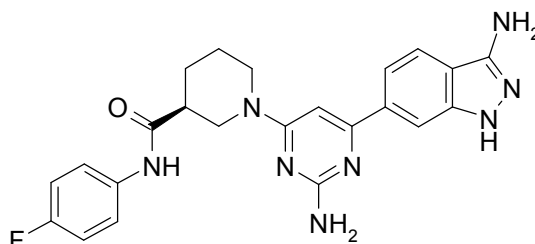
5 (3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(4-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida



10 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBT (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió 4-fluoroanilina (68,4 mg, 0,615 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 122

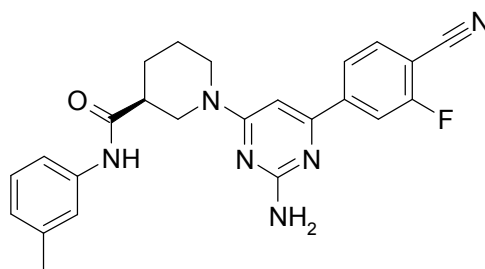
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(4-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida



15 En un tubo para microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(4-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,207 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,11 ml, 0,621 mmol) e hidrazina anhidra (0,026 ml, 0,829 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 150 minutos en un microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto con 10% de material de partida restante. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal de ácido fórmico del compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 447 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,50 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 3,17 (m, 2H), 4,52 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,98 (m, 1H), 6,94-7,08 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,56-7,69 (m, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,82-8,04 (m, 1H), 10,13 (m, 1H), 11,86-12,16 (m, 2H).

Intermedio 264

(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(3-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida

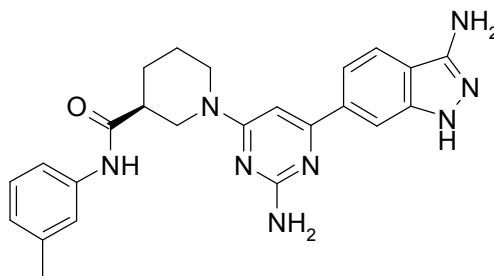


30 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (146 mg, 0,428 mmol), EDC (115, 0,599 mmol) y HOBT (81 mg, 0,599 mmol) en DMF (8 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió m-toluidina (45,8 mg, 0,428 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 431 [M+H]^+$.

5 Ejemplo 123

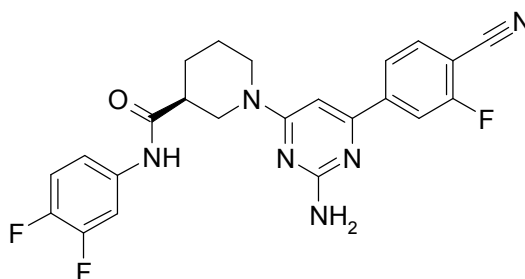
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida



10 En un tubo para microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(3-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,209 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,11 ml, 0,627 mmol) e hidrazina anhidra (0,026 ml, 0,836 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 150 minutos en un microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto con un 10% de material de partida restante. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal de ácido fórmico del compuesto del título (77 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 443 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,52 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,50 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,90-5,13 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,94-7,08 (m, 1H), 7,13-7,26 (m, 1H), 7,41 (m, 6 H), 7,75 (s, 1H), 7,83-8,00 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 12,07 (s, 2H).

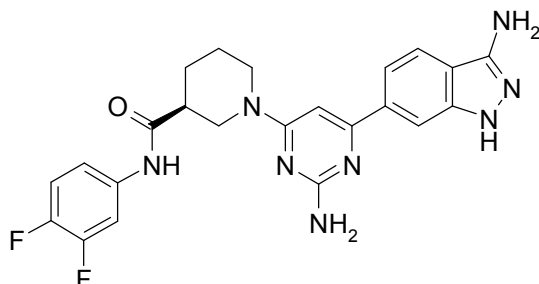
Intermedio 265

(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinacarboxamida



20 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (146 mg, 0,428 mmol), EDC (115 mg, 0,599 mmol) y HOBT (81 mg, 0,599 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió 3,4-difluoroanilina (77 mg, 0,599 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (95 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 453 [M+H]^+$.

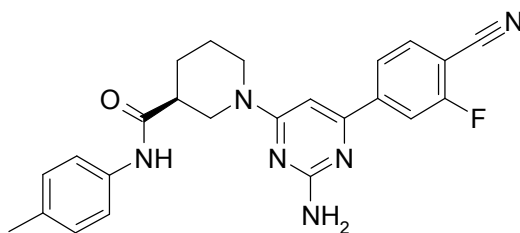
Ejemplo 124

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinacarboxamida

5 En un tubo para microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,199 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,104 ml, 0,597 mmol) e hidrazina anhidra (0,025 ml, 0,796 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 150 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir el compuesto del título

10 (65 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 465 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,50 (m, 1H), 1,69-1,96 (m, 2H), 2,06 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,40-3,55 (m, 1H), 4,36-4,56 (m, 2H), 4,73-4,97 (m, 1H), 6,91-7,09 (m, 1H), 7,25-7,52 (m, 4H), 7,66-8,03 (m, 4H), 10,25-10,42 (m, 1H), 10,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 12,09 (s, 2H).

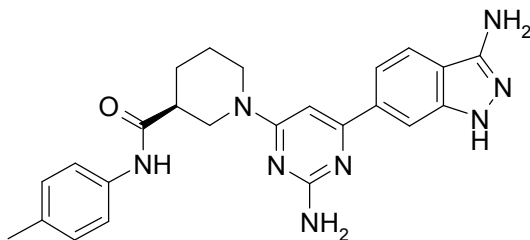
Intermedio 266

15 (3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida

A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (146 mg, 0,428 mmol), EDC (115 mg, 0,599 mmol) y HOBT (81 mg, 0,599 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió *p*-toluidina (46 mg, 0,43 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (94 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 431 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 125

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida

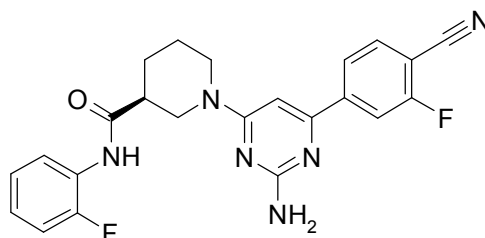
25 En un tubo para microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,209 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,11 ml, 0,627 mmol) e hidrazina anhidra (0,026 ml, 0,836 mmol) y la mezcla de color amarillo resultante se calentó a 150°C durante 150 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto con un 10% de material de partida restante. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC

30

(CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal de ácido fórmico del compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 443 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,49 (m, 1H), 1,70-1,95 (m, 2H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 4,49 (m, 2H), 4,74-4,99 (m, 1H), 7,11 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,74 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 9,97 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 12,03 (m, 2H).

Intermedio 267

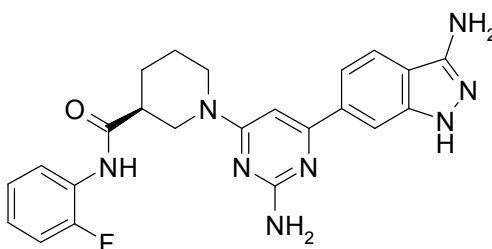
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(2-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida



A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBT (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió 2-fluoroanilina (68,4 mg, 0,615 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (191 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 126

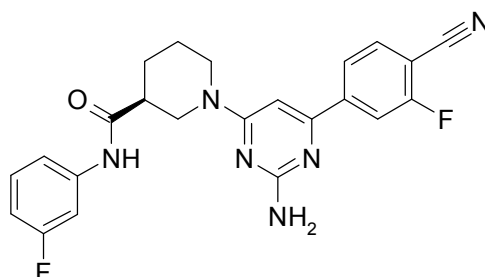
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(2-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida



En un tubo para microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(2-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida (191 mg, 0,440 mmol) 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,077 ml, 0,440 mmol) e hidrazina anhidra (0,055 ml, 1,759 mmol) y la mezcla de color amarillo resultante se calentó a 150°C durante 150 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo amarillo se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal de ácido fórmico del compuesto del título (20 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 447 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,51 (m, 1H), 1,84 (m, 2H), 2,01-2,20 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,44-3,61 (m, 1H), 4,36-4,53 (m, 1H), 4,61-5,09 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,17 (m, 3H), 7,39 (s, 1H), 7,67-8,01 (m, 3H), 9,84 (m, 1H), 11,87-12,17 (m, 2H).

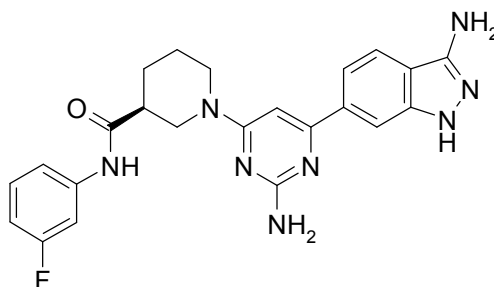
Intermedio 268

(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(3-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida



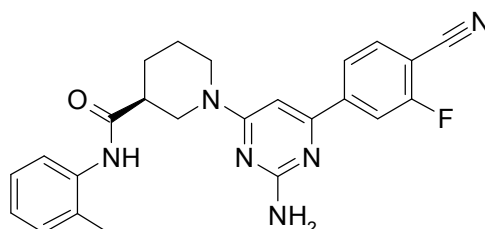
- 5 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBT (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió 3-fluoroanilina (68,4 mg, 0,615 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (97 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 434 [M+H]^+$.

Ejemplo 127

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida

- 10 En un tubo para microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(3-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,207 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,109 ml, 0,621 mmol) e hidrazina anhidra (0,026 ml, 0,829 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 150 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se
- 15 disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal de ácido fórmico del compuesto del título (65 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 447 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,35-1,44 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,91-2,11 (m, 2H), 2,12-2,27 (m, 1H), 2,61-2,78 (m, 1H), 3,39-3,80 (m, 1H), 4,24-4,41 (m, 1H), 4,68-5,17 (m, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,22-7,47 (m, 3H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,89-8,01 (m, 1H).

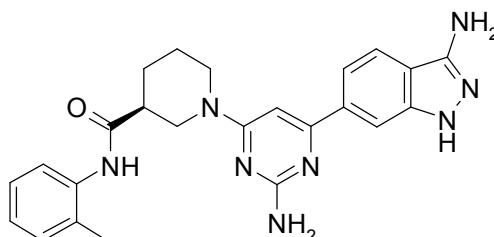
20 Intermedio 269

(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(2-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida

- 25 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (146 mg, 0,428 mmol), EDC (115, 0,599 mmol) y HOBT (81 mg, 0,599 mmol) en DMF (8 ml) se le añadió *o*-toluidina (64 mg, 0,60 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc se añadió para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (92 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 431 [M+H]^+$.

Ejemplo 128

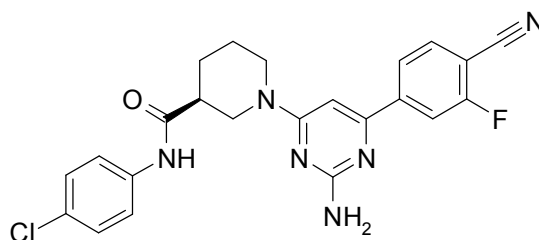
- 30 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(2-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida



En un tubo de microondas se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(2-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,209 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,11 ml, 0,627 mmol) e hidrazina anhidra (0,026 ml, 0,836 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 150 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente producto con 10% del material de partida restante. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal de ácido fórmico del compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 443 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,73 (m, 1H), 1,91-2,15 (m, 2H), 2,26 (m, 4H), 2,70-2,92 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,50-3,84 (m, 1H), 4,30 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,67-5,11 (m, 1H), 6,79 -6,95 (m, 1H), 7,09-7,33 (m, 4H), 7,47 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H) 7,99 (m, 1H).

Intermedio 270

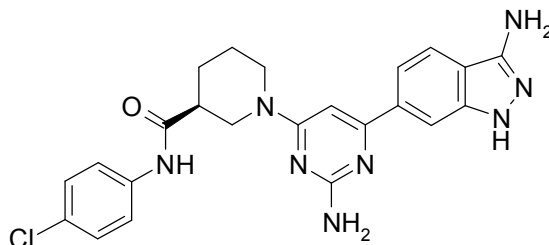
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(4-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida



A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBT (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-cloroanilina (56 mg, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 129

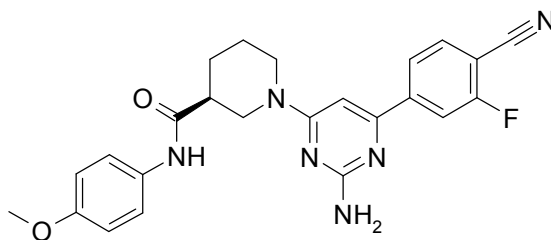
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(4-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida



En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(4-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,421 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,22 ml, 1,26 mmol) e hidrazina anhidra (0,053 ml, 1,69 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH a 50°C y se usó EtOAc para la trituración. Cuando la solución se volvió ligeramente turbia, se enfrió a temperatura ambiente para dar el compuesto del título puro cristalizado de color amarillo claro (59 mg). LC-MS (ES) m/z = 463 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,45 (m, 1H), 1,64 - 1,85 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,78 - 3,07 (m, 2H), 4,38 - 4,82 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,64 - 6,74 (m, 1H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 7,53 - 7,76 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

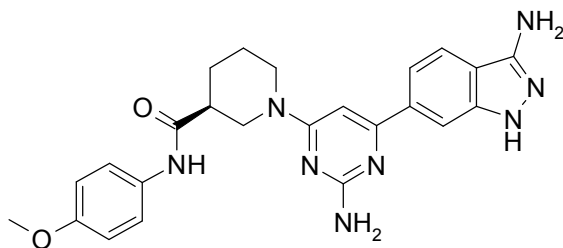
Intermedio 271

(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-[4-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida



5 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBt (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió *p*-anisidina (54 mg, 0,44 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (191 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 447 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 130

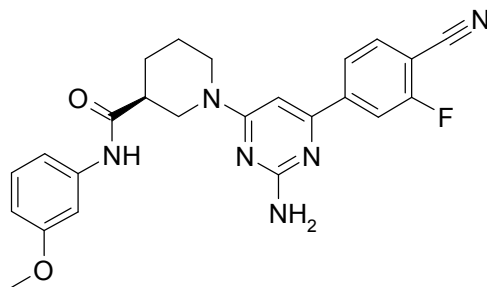
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-[4-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida

15 En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-[4-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,426 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,223 ml, 1,28 mmol) e hidrazina anhidra (0,053 ml, 1,702 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en el microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH a 50°C y se usó EtOAc para la trituración. Cuando la solución se volvió ligeramente turbia, se enfrió a temperatura ambiente para dar el compuesto del título puro cristalizado de color amarillo claro (22 mg). LC-MS (ES) $m/z = 459 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,46 (m, 1H), 1,65 - 1,84 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,79 - 3,06 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 4,49 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,88 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,53 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

20

Intermedio 272

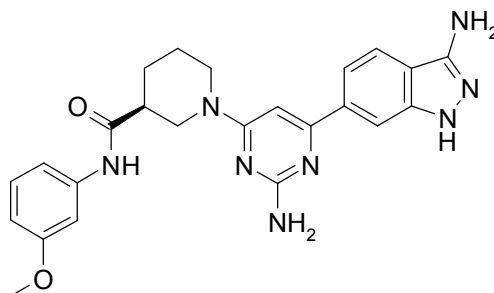
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-[3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida



25 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBt (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió *m*-anisidina (54 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (194 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 447 [M+H]^+$.

30

Ejemplo 131

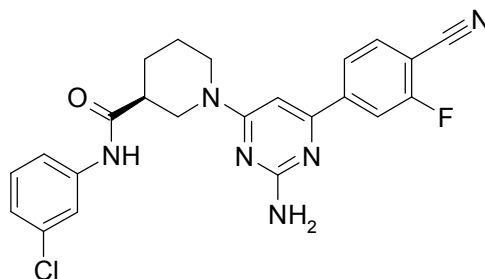
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida

5 En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,426 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,223 l, 1,277 mmol) e hidrazina anhidra (0,053 ml, 1,702 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se retiraron por filtración y el filtrado de color amarillo se evaporó. Al líquido de color pardo

10 resultante se le añadió EtOAc (1 ml) y la mezcla se calentó a 50°C. Se formaron dos capas. La capa superior es una solución en EtOAc y se pipeteó en un vial diferente. La capa del fondo es el producto comparativamente puro. Este compuesto se trató con agua a 50°C y se formó un sólido. Este material se filtró y se secó para dar el compuesto del título (90 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 459 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,45 (m, 1H), 1,61 - 1,85 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,79 - 3,06 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,36 - 4,79 (m, 2H), 5,37 (s, 2H), 6,02 - 6,15 (s, 2H), 6,55 - 6,74 (m, 2H), 7,09 - 7,26 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 1H), 7,51 - 7,78 (m, 2H), 7,91 - 8,00 (m, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

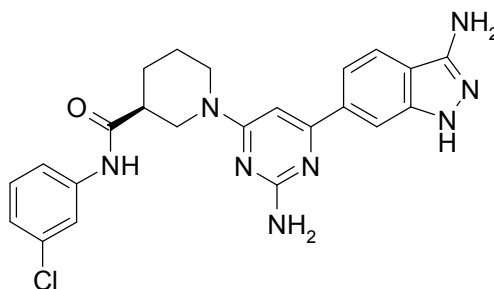
15

Intermedio 273

(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(3-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida

20 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBT (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 3-cloroanilina (56 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (193 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 451 [M+H]^+$.

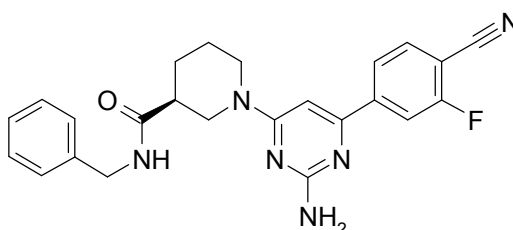
25 Ejemplo 132

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida

En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(3-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,421 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,22 ml, 1,26 mmol) e hidrazina anhidra (0,053 ml, 1,69 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se retiraron por filtración y el filtrado de color amarillo se evaporó. Al líquido de color pardo resultante se le añadió EtOAc (1 ml) y la mezcla se calentó a 50°C. Se formaron dos capas. La capa superior es una solución en EtOAc y se pipeteó en un vial diferente. La capa del fondo es el producto comparativamente puro. Este compuesto se trató con agua a 50°C y se formó un sólido. Este material se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (150 mg). LC-MS (ES) $m/z = 463 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,45 (m, 1H), 1,63 - 1,85 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,79 - 3,06 (m, 2H), 4,62 - 4,76 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 11,45 - 11,57 (s, 1H).

Intermedio 274

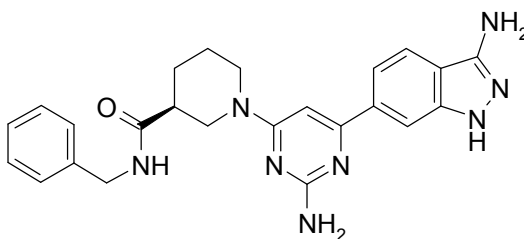
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBt (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 1-fenilmetanamina (47 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 431 [M+H]^+$.

Ejemplo 133

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

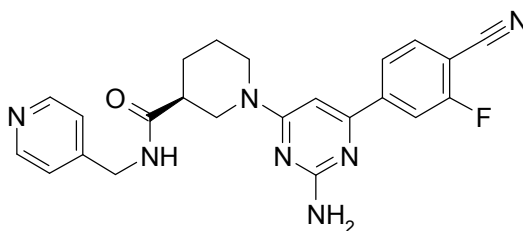


En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,441 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,308 ml, 1,761 mmol) e hidrazina anhidra (0,083 ml, 2,64 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se usó EtOAc para la trituration, produciendo el compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 443 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,31 - 1,52 (m, 1H), 1,61 - 1,81 (m, 2H), 1,86 - 2,04 (m, 1H), 2,29 - 2,45 (m, 1H), 2,77 - 3,05 (m, 2H), 4,17 - 4,25 (m, 1H), 4,31 - 4,69 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,58 - 6,70 (m, 1H), 7,17 - 7,39 (m, 5H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,46 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).

35

Intermedio 275

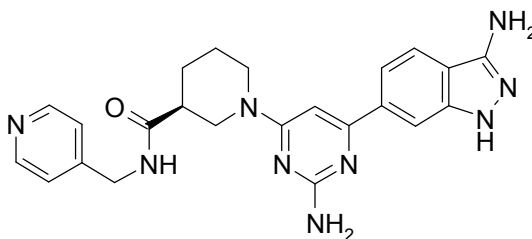
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(4-piridinilmetil)-3-piperidinacarboxamida



5 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBt (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió 4-(aminometil)piridina (47,5 mg, 0,439 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 432 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 134

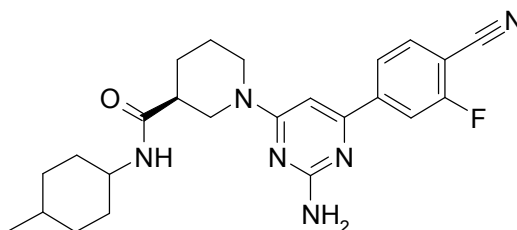
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(4-piridinilmetil)-3-piperidinacarboxamida



15 En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,440 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,31 ml, 1,76 mmol) e hidrazina anhidra (0,083 ml, 2,64 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo amarillo se soncó en EtOAc a 50°C y el sólido se filtró. Después, este material se soncó en agua a 50°C y el sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (92 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 444 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,37 - 1,55 (m, 1H), 1,62 - 1,80 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,35 - 2,45 (m, 1H), 2,81 - 3,05 (m, 2H), 4,18 - 4,46 (m, 3H), 4,56 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,65 (s, 1H), 7,25 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 7,59 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,67 - 7,78 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,45 - 8,65 (m, 3H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 276

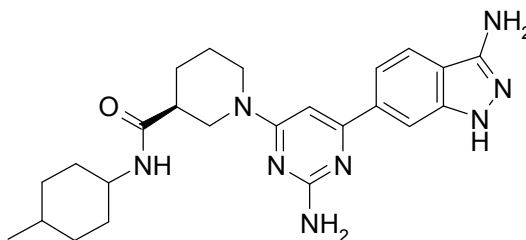
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida



25 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol), EDC (118 mg, 0,615 mmol) y HOBt (83 mg, 0,615 mmol) en DMF (3 ml) en un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadió 4-metilciclohexanamina (50 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 437 [M+H]^+$.

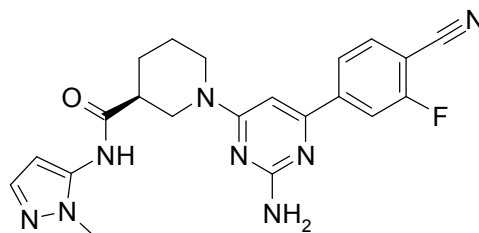
30

Ejemplo 135

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

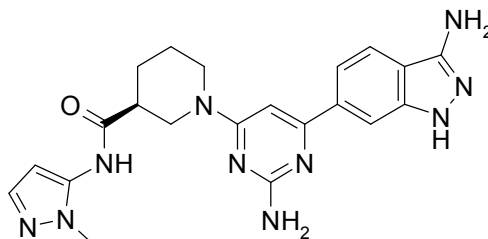
5 En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,435 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,30 ml, 1,74 mmol) e hidrazina anhidra (0,082 ml, 2,61 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó a 150°C durante 180 minutos en condiciones de microondas. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo amarillo se sonicó en EtOAc a 50°C y el sólido se filtró. Después, este material se sonicó en agua a 50°C y el sólido se filtró y se lavó con agua para producir el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 449$ $[M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 0,87 (m, 3H), 0,89 - 1,94 (m, 13H), 2,18 - 2,44 (m, 1H), 2,78 - 3,05 (m, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,39 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,12 (s, 2H), 6,62 (s, 1H), 7,54 - 7,79 (m, 3H), 7,90 - 7,99 (m, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 277

15 (3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida

20 A una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol) y HATU (201 mg, 0,527 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,15 ml, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-metil-1*H*-pirazol-5-amina (51 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (180 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 421$ $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

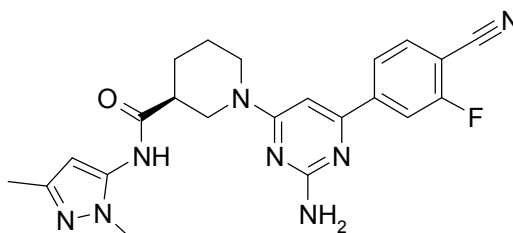
25 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida

30 En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida (180 mg, 0,428 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,30 ml, 1,71 mmol) e hidrazina anhidra (0,081 ml, 2,57 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se filtraron y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se trató con EtOAc (3 ml) a 50°C con agitación y la capa libre de solución de EtOAc se extrajo por vertido. Después, la capa

sólida se trató con agua (3 ml) a 50°C con agitación y la suspensión se filtró. El sólido de color amarillo claro se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (82 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 433 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,39 - 1,57 (m, 1H), 1,62 - 1,84 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,55 - 2,71 (m, 1H), 2,81 - 2,94 (m, 1H), 2,97 - 3,11 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,39 - 4,73 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,56 - 7,77 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 278

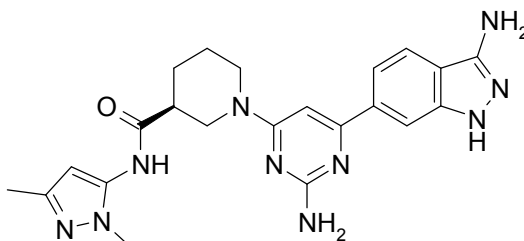
(3S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida



En un matraz de fondo redondo de 100 ml, a una solución de ácido (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxílico (150 mg, 0,439 mmol) y HATU (201 mg, 0,527 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,15 ml, 0,88 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-amina (59 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 435 [M+H]^+$.

Ejemplo 137

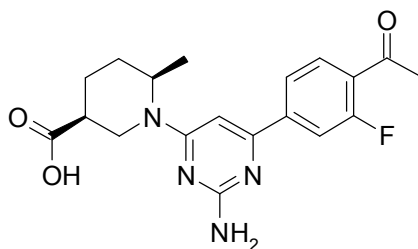
(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida



En un tubo de microondas, se añadieron (3S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-N-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida (190 mg, 0,437 mmol), 3 ml de EtOH, base de Hunig (0,31 ml, 1,75 mmol) e hidrazina anhidra (0,082 ml, 2,62 mmol) y la mezcla de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. Los sólidos de color negro se retiraron por filtración y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se trató con EtOAc (3 ml) a 50°C con agitación y la capa libre de solución de EtOAc se extrajo por vertido. Después, la capa sólida se trató con agua (3 ml) a 50°C con agitación y la suspensión se filtró. El sólido de color amarillo claro se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (3,3 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 447 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,47 (s, 1H), 1,74 (s, 2H), 2,08 (s, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,67 (m, 1H), 2,82 - 3,09 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,00 (s, 1H), 6,07 - 6,27 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

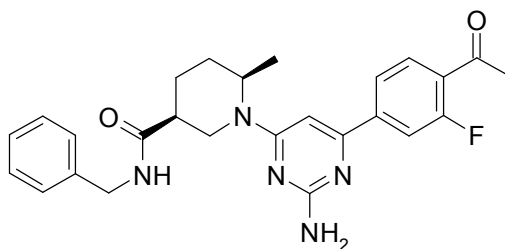
El filtrado se secó, y en MeOH y se purificó por HPLC, 30 ml/min, partiendo con CH_3CN al 14%/Agua, con 0,1% de HCO_2H , terminando con 17% de CH_3CN /Agua, con 0,1% de HCO_2H . 10 minutos de realización. El producto es un sólido de color amarillo claro, en forma de su sal del ácido fórmico. LC-MS (ES) $m/z = 447 [M+H]^+$.

Intermedio 279

Ácido (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-acetil-3-fluorofenil)-2-amino-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico

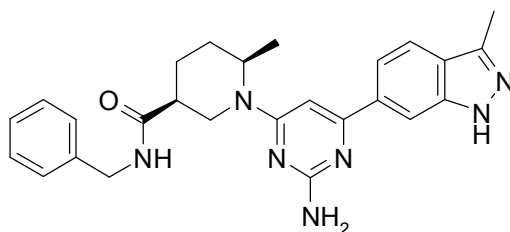
5 Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (1,69 g, 10,31 mmol), ácido (3*S*,6*R*)-6-metil-3-piperidinacarboxílico (2,037 g, 10,31 mmol) y NaHCO₃ (3,90 g, 46,4 mmol) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (50 ml) se agitó durante una noche a 117°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró que la mayor parte del material de partida 4,6-dicloro-2-pirimidinamina se había consumido. Después, se añadieron ácido (4-acetil-3-fluorofenil)borónico (2,81 g, 15,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,238 g, 0,206 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 117°C. La mezcla se vertió en agua (300 ml) y EtOAc (200 ml). En este momento, el pH de la solución era de 9. El compuesto permaneció en la capa de agua. La capa de agua se separó de la capa orgánica. Había una pequeña cantidad de suspensión de color negro y de color rojo en la capa de agua, que se retiró por filtración. (No había producto). A la capa acuosa se le añadió gota a gota HCl 6 N hasta que se alcanzó el pH = 4. Se formó un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (1,87 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 373 [M+H]⁺.

Intermedio 280

(3*S*,6*R*)-1-[6-(4-Acetil-3-fluorofenil)-2-amino-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-acetil-3-fluorofenil)-2-amino-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (308 mg, 0,827 mmol) y HATU (377 mg, 0,992 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,289 ml, 1,654 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió bencilamina (0,11 ml, 0,99 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución orgánica se concentró a sequedad para dar el compuesto del título (339 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 462 [M+H]⁺.

Ejemplo 138

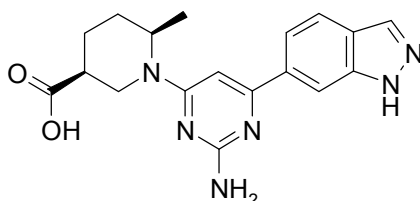
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

30 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se agitaron juntos (3*S*,6*R*)-1-[6-(4-acetil-3-fluorofenil)-2-amino-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (90 mg, 0,195 mmol), hidrocloreto de *O*-metilhidroxilamina (16,3 mg, 0,20 mmol) y K₂CO₃ (32,3 mg, 0,234 mmol) en DME (3 ml) durante 4 horas a 57°C. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado que contenía el intermedio de oxima se concentró al vacío hasta alcanzar un volumen de 2 ml.

- Después, se añadieron EtOH (3 ml), base de Hunig (0,05 ml, 0,27 mmol) e hidrazina anhidra (0,013 ml, 0,410 mmol) y la mezcla de color amarillo resultante se calentó durante una noche a 120°C en un baño de aceite. La solución se volvió de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. El sólido de color negro se filtró y el filtrado de color amarillo se evaporó. El residuo de color amarillo resultante se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC (CH₃CN/H₂O con HCO₂H al 0,1%) para producir una sal del ácido fórmico del compuesto del título (9 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 456 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,32 (m, 4H), 1,75 - 1,91 (m, 3H), 1,97 - 2,12 (m, 1H), 2,41 - 2,53 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 3,11 - 3,27 (m, 1H), 4,33 - 4,50 (m, 2H), 4,56 - 4,74 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 7,23 - 7,41 (m, 5H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,94 (s, 1H).

Intermedio 281

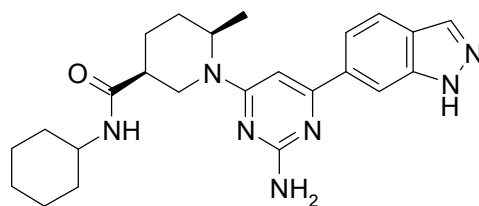
- 10 Ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico



- Una mezcla de 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (0,2 g, 1,22 mmol), ácido (3*S*,6*R*)-6-metil-3-piperidinacarboxílico (0,265 g, 1,342 mmol) y NaHCO₃ (V, 6,10 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (5 ml) se agitó durante una noche a 117°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró que la mayor parte del material de partida 4,6-dicloro-2-pirimidinamina se había consumido. Después, se añadieron pinacol éster del ácido 1*H*-indazol-6-borónico (0,327 g, 1,342 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,028 g, 0,024 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 117°C. La mezcla se vertió en agua (200 ml). El sólido formado se filtró. A la capa acuosa se le añadió gota a gota HCl 6 N hasta que se alcanzó el pH = 4. Se formó un precipitado y la solución parecía turbia. Se usó una solución de isopropanol al 10% en EtOAc (200 ml) para extraer el compuesto, pero la mayor parte del compuesto permaneció en agua. Esta capa orgánica se desechó. Después, se usó una solución de isopropanol al 10% en CH₂Cl₂ (100 ml) para la extracción. La mezcla se volvió turbia después de asentarse durante 30 minutos y se formó una cantidad significativa de sólido. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (95 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 353 [M+H]⁺.

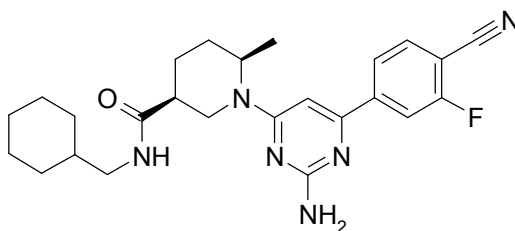
- 25 Ejemplo 139

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



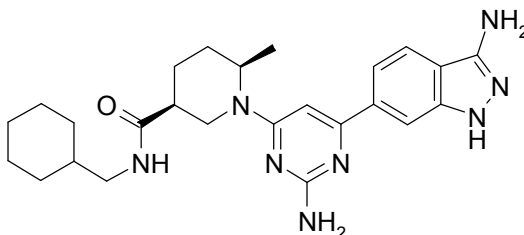
- A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (95 mg, 0,270 mmol) y HATU (123 mg, 0,324 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,094 ml, 0,54 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después, se añadió ciclohexilamina (0,037 ml, 0,324 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La capa orgánica se concentró a sequedad y el sólido de tipo vidrio resultante se disolvió en CH₃OH. Se vertió agua en la solución y se formó un sólido de color blanco, que se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para dar el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 434 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,29 (m, 9H), 1,62 - 2,09 (m, 9H), 2,32 - 2,45 (m, 1H), 3,06 - 3,18 (m, 1H), 3,61 - 3,73 (m, 1H), 4,44 - 4,84 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,09 (s, 1H).

Intermedio 282

(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida

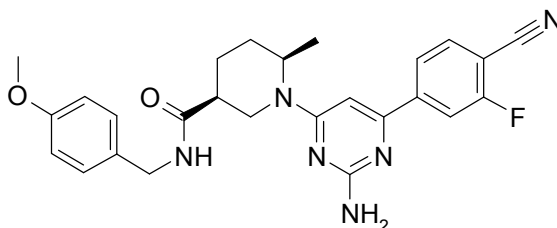
5 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,17 ml, 0,96 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió ciclohexilmetilamina (0,07 ml, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (187 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 451$ [M+H]⁺.

Ejemplo 140

(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida

15 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida (187 mg, 0,415 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,290 ml, 1,66 mmol) e hidrazina anhidra (0,078 ml, 2,49 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro era más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua, se secó al vacío y después se trató con EtOAc y CH₃OH. El sólido en el disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título (115 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 463$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (m, 2H), 1,05 -1,26 (m, 6H), 1,32 - 1,46 (m, 1H), 1,54 - 1,74 (m, 8H), 1,75 - 1,88 (m, 1H), 2,21 - 2,38 (m, 1H), 2,76 - 3,08 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,54 - 7,59 (m, 1H), 7,66- 7,72 (m, 1H), 7,87 - 7,92 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 283

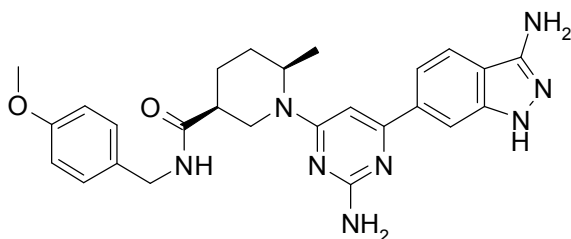
(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida

30 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 1-[4-(metiloxi)fenil]metanamina (65,6 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (203 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS

(ES) $m/z = 475 [M+H]^+$.

Ejemplo 141

(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida



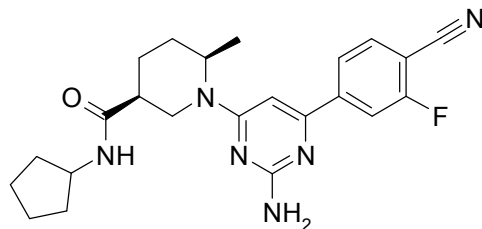
5

En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida (203 mg, 0,43 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,30 ml, 1,71 mmol) e hidrazina anhidra (0,080 ml, 2,56 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua, se secó al vacío y después se trató con EtOAc y CH₃OH. El sólido en el disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título (101 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 487 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,07 - 1,22 (m, 3H), 1,56 - 1,94 (m, 4H), 2,33 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 4,10 - 4,22 (m, 1H), 4,23 - 4,37 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,83 - 6,97 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 1,26$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H) 8,36 - 8,48 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

15

Intermedio 284

(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



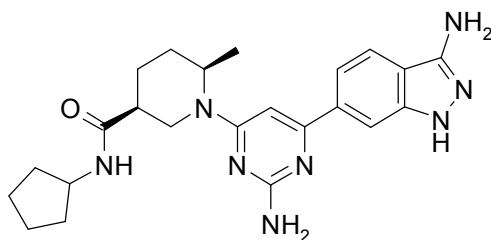
20

A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió ciclopentilamina (44,8 mg, 0,526 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (174 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 423 [M+H]^+$.

25

Ejemplo 142

(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-metil-3-piperidinacarboxamida



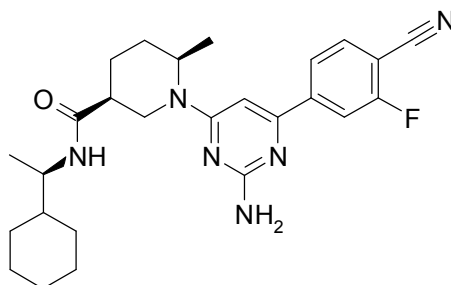
30

En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-metil-3-piperidinacarboxamida (174 mg, 0,412 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,288 ml, 1,647 mmol) e hidrazina anhidra (0,078 ml, 2,471 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche

a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró y se lavó con agua, se secó al vacío y después se trató con EtOAc y CH₃OH. El sólido en el disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y se secó al vacío para producir el compuesto del título (82 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 435 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,14 (m, 3H), 1,65 (m, 12H), 2,14 - 2,33 (m, 1H), 2,76 - 3,08 (m, 1H), 3,93 - 4,12 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

Intermedio 285

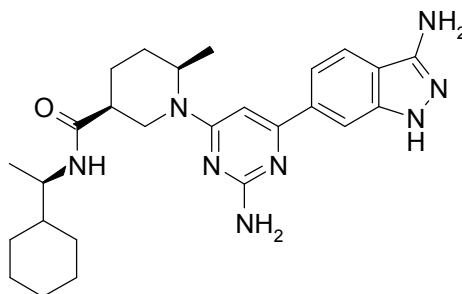
- 10 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida



- 15 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió (1*R*)-1-ciclohexiletanamina (60,9 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (196 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 465 [M+H]⁺.

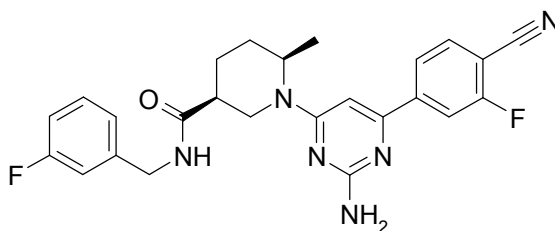
Ejemplo 143

- 20 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida



- 25 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida (195,6 mg, 0,421 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,294 ml, 1,684 mmol) e hidrazina anhidra (0,079 ml, 2,53 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (102 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 477 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,83 - 1,36 (m, 12H), 1,55 - 1,85 (m, 9H), 2,20 - 2,37 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,56 - 3,71 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 1H), 7,66 - 7,78 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

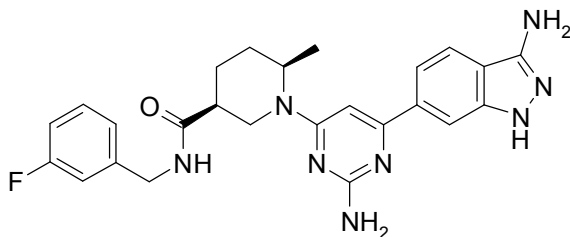
Intermedio 286

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida

5 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 1-(3-fluorofenil)metanamina (60 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (201 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 463 [M+H]^+$.

10

Ejemplo 144

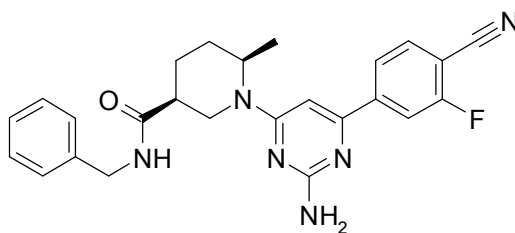
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida

15 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(3-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida (201 mg, 0,435 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,304 ml, 1,738 mmol) e hidrazina anhidra (0,082 ml, 2,61 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (94 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 475 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,16 (m, 3H), 1,60 - 1,92 (m, 4H), 2,29 - 2,44 (m, 1H), 2,84 - 3,07 (m, 1H), 4,20 - 4,45 (m, 2H), 5,36 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,32 - 7,50 (m, 1H), 7,54 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,49 - 8,59 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

20

25

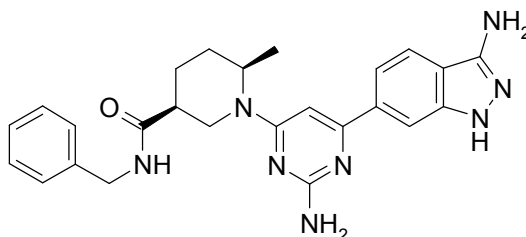
Intermedio 287

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

30 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió bencilamina (56,4 mg, 0,526 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (210 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 445$

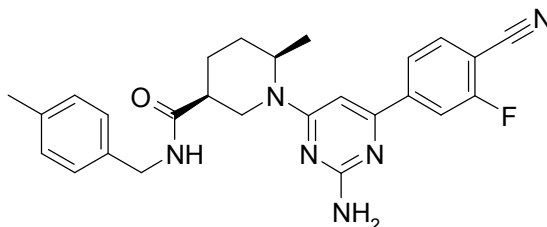
[M+H]⁺.

Ejemplo 145

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida

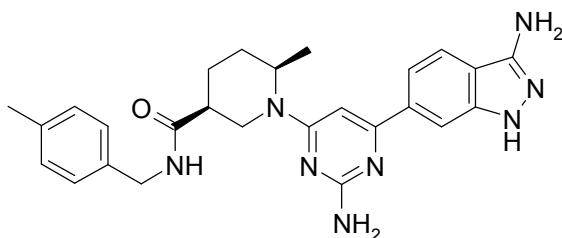
- 5 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (201 mg, 0,472 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,330 ml, 1,890 mmol) e hidrazina anhidra (0,089 ml, 2,83 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido
- 10 de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (81 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 457 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,12 - 1,21 (m, 3H), 1,59 - 1,92 (m, 5H), 2,27 - 2,44 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 4,16 - 4,45 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,00 - 6,16 (m, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,18 - 7,42 (m, 5H), 7,58 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,90 - 8,00 (m, 1H), 8,43 - 8,55 (m, 1H), 11,50 (s, 1 H).
- 15

Intermedio 288

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(4-metilfenil)metil]-3-piperidinacarboxamida

- 20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 1-(4-metilfenil)metanamina (63,8 mg, 0,526 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS
- 25 mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título de color amarillo (190 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 146

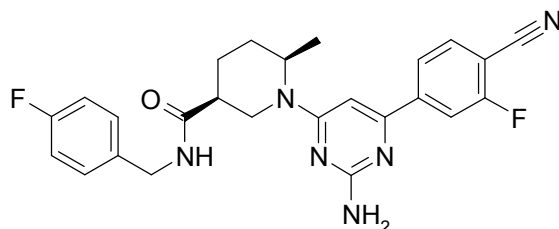
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(4-metilfenil)metil]-3-piperidinacarboxamida

- 30 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(4-metilfenil)metil]-3-piperidinacarboxamida (189,5 mg, 0,413 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,289 ml, 1,653 mmol) e hidrazina anhidra (0,078 ml, 2,480 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le

añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título de color amarillo claro (82 mg). LC-MS (ES) m/z = 471 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,57 - 1,94 (m, 5H), 2,23 - 2,42 (m, 5H), 2,94 (m, 1H), 4,13 - 4,43 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,58 (s, 1H), 7,16 (m, 4H), 7,50 - 7,62 (m, 1H), 7,63 - 7,77 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,33 - 8,53 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 289

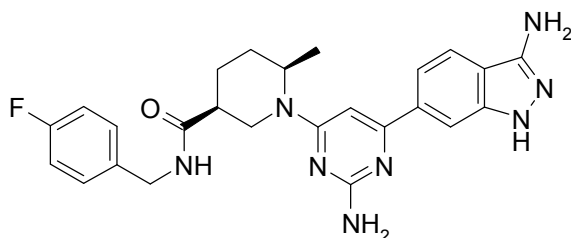
10 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida



A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 1-(4-fluorofenil)metanamina (60 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título de color amarillo (193 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 463 [M+H]⁺.

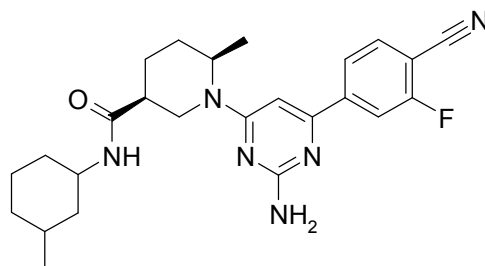
Ejemplo 147

20 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida



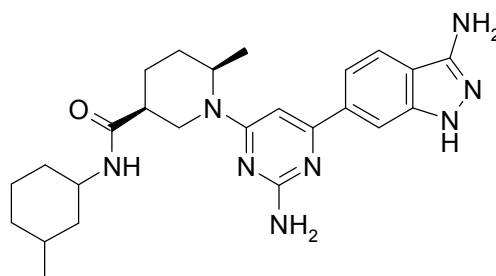
En un tubo para microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(4-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida (192,5 mg, 0,416 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,291 ml, 1,665 mmol) e hidrazina anhidra (0,078 ml, 2,497 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título de color amarillo claro (84 mg). LC-MS (ES) m/z = 475 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,08 - 1,24 (m, 3H), 1,58 - 2,01 (m, 4H), 2,22 - 2,42 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 4,16 - 4,42 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,55 - 6,65 (m, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 7,27 - 7,39 (m, 2H), 7,58 (dd, *J* = 8,5, 1,1 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 290

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(3-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

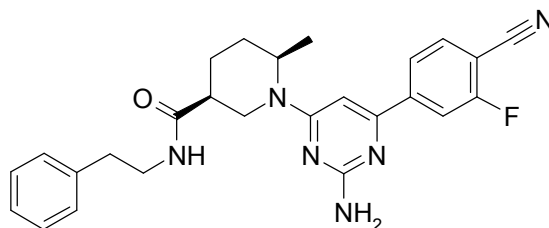
5 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 3-metilciclohexanamina (54,2 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título de color amarillo (186 mg). LC-MS (ES) $m/z = 451 [M+H]^+$.

10 Ejemplo 148

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(3-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

15 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(3-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida (186,2 mg, 0,413 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,289 ml, 1,653 mmol) e hidrazina anhidra (0,078 ml, 2,480 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título de color amarillo claro (34 mg). LC-MS (ES) $m/z = 463 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,67 - 0,94 (m, 6H), 0,97 - 1,33 (m, 6H), 1,36 - 1,87 (m, 7H), 2,13 - 2,42 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,45 - 3,63 (m, 1H), 4,67 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,6, 1,0$ Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

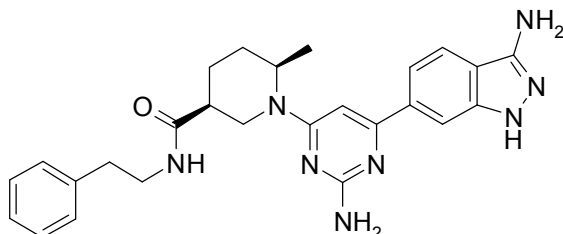
25 Intermedio 291

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-feniletíl)-3-piperidinacarboxamida

30 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 2-feniletanamina (58,0 mg, 0,478

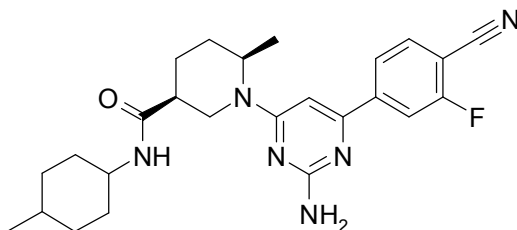
mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título de color amarillo (198 mg). LC-MS (ES) $m/z = 459 [M+H]^+$.

Ejemplo 149

5 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-feniletíl)-3-piperidinacarboxamida

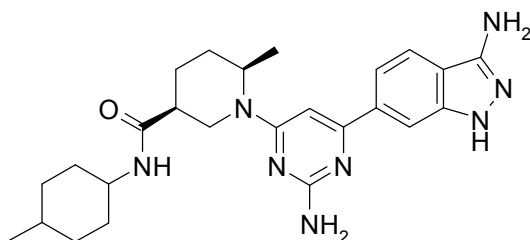
10 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-feniletíl)-3-piperidinacarboxamida (197,7 mg, 0,431 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,289 ml, 1,653 mmol) e hidrazina anhidra (0,078 ml, 2,480 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una suspensión de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío. El residuo amarillo se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título de color amarillo claro (31 mg). LC-MS (ES) $m/z = 517 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,08 - 1,18 (m, 4H), 1,56 - 1,70 (m, 4H), 1,71 - 1,86 (m, 1H), 2,17 - 2,31 (m, 1H), 2,68 - 2,78 (m, 3H), 2,82 - 2,99 (m, 1H), 5,24 - 5,57 (m, 2H), 6,03 - 6,13 (m, 2H), 6,50 - 6,58 (m, 1H), 7,16 - 7,37 (m, 5H), 7,50 - 7,61 (m, 1H), 7,66 - 7,76 (m, 1H), 7,90 - 7,97 (m, 1H), 8,01 - 8,12 (m, 1H), 8,19 (s, 1H).

Intermedio 292

25 (3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

25 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después, se añadió 4-metilciclohexanamina (54,2 mg, 0,478 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y el sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título de color amarillo (192 mg). LC-MS (ES) $m/z = 451 [M+H]^+$.

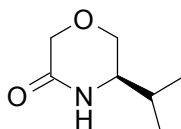
30 Ejemplo 150

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida (192,2 mg, 0,427 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,298 ml, 1,706 mmol) e hidrazina anhidra (0,080 ml, 2,56 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una suspensión de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro y la solución de color amarillo se separaron cuidadosamente ya que el sólido de color negro es más pesado que la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó usando CH₃CN y el sólido del disolvente se filtró, se lavó con EtOAc y CH₃CN y se secó al vacío. El residuo amarillo se disolvió en CH₃OH y se purificó por HPLC para producir el compuesto del título de color amarillo claro (95 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 509 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,81 - 1,04 (m, 4H), 1,08 - 1,37 (m, 6H), 1,40 - 1,86 (m, 10H), 2,16 - 2,44 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,82 (m, 2H), 7,88 - 7,99 (m, 1H), 8,16 (s, 1H).

15 Intermedio 293

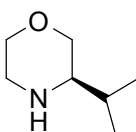
(5*R*)-5-(1-Metiletil)-3-morfolinona



Se cargó NaH (6,24 g, al 60% en peso en aceite mineral, 156 mmol, 2,3 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 1 l, seguido de la adición de 100 ml de tolueno. La suspensión se agitó en un baño de hielo. Se añadió en porciones (2*R*)-2-amino-3-metil-1-butanol (7,0 g, 67,9 mmol) en 50 ml de tolueno. La adición duró 10 minutos, seguido de retirada del baño de refrigeración. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos y se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla enfriada se le añadió en porciones una solución de cloruro de cloroacetilo (6,25 ml, 78 mmol, 1,15 equiv.) en 50 ml de tolueno. La mezcla comenzó a espumear. Cuando la adición casi se había completado, la formación de espuma disminuyó. La mezcla resultante se calentó en un condensador de reflujo a 90°C (temp. del baño de aceite) durante 20 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, seguido de la adición de 22 g de NH₄Cl y después de agua (50 ml). Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró en 30 ml de hexano. Los sólidos formados se recogieron por filtración, lavando con hexano (2 x 10 ml). El secado al vacío a temperatura ambiente durante 5 horas dio el compuesto del título (6,53 g) en forma de un sólido de color crema. LC-MS (ES) *m/z* = 144

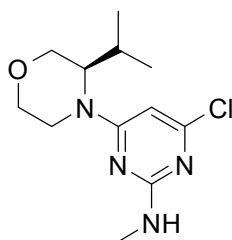
Intermedio 294

Sal hidrocioruro de (3*R*)-3-(1-metiletil)morfolina



Una solución de (5*R*)-5-(1-metiletil)-3-morfolinona (6,38 g, 44,6 mmol) en THF (80 ml) se añadió a temperatura ambiente mediante un embudo de adición en una solución agitada de LiAlH₄ (85 ml, 85 mmol, 1,9 equiv.) en un matraz de 3 bocas de 1 l en una atmósfera de nitrógeno gota a gota durante un periodo de 15 minutos. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 70°C (a suave reflujo) durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después en un baño de hielo. A la mezcla se le añadieron gota a gota 3,2 ml de agua en THF (20 ml), seguido de 3,2 ml de una solución ac. al 15% de NaOH y 9,6 ml de agua. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de filtración a través de celite, lavando con EtOAc (250 ml). Al filtrado se le añadieron 50 ml de una solución de HCl 2 N/Et₂O, dando como resultado una suspensión. Los sólidos se recogieron por filtración. El lavado con EtOAc (10 ml) y el secado al vacío a temperatura ambiente durante 18 horas produjeron el compuesto del título (4,33 g) en forma de un sólido de color blanco. El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con etanol (3 x 70 ml). El residuo de color pardo resultante se secó al vacío a temperatura ambiente durante 18 horas para dar otra extracción (2,51 g) del compuesto del título. LC-MS (ES) *m/z* = 130 [M+H]⁺.

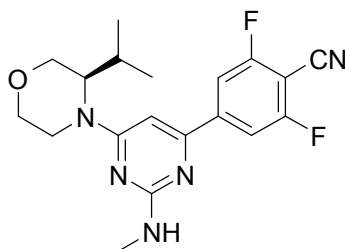
Intermedio 295

4-Cloro-*N*-metil-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina

5 Se cargaron sal hidrocloreto de (3*R*)-3-(1-Metiletil)morfolina (3,0 g, 18,11 mmol) y 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (3,22 g, 18,11 mmol, 1 equiv.) en un tubo de 60 ml que puede cerrarse herméticamente, seguido de la adición de propionitrilo (25 ml) y base de Hunig (9,49 ml, 54,3 mmol, 3 equiv.). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 110°C en un baño de aceite durante 96 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre HCl 2 N frío (100 ml) y EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La fase acuosa ácida se basificó con NaOH 6 N a pH = 10, seguido de la extracción

10 con EtOAc (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite de color parduzco oscuro. Las dos muestras se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 40% en CHCl₃. Las fracciones combinadas se concentraron al vacío. El residuo se secó al vacío a temperatura ambiente durante 7 horas para dar el compuesto del título (2,17 g). LC-MS (ES) m/z = 271 [M+H]⁺.

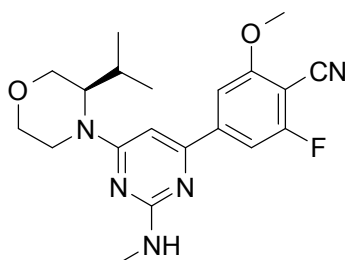
15 Intermedio 296

2,6-Difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo

20 Se cargaron 4-cloro-*N*-metil-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (1,70 g, 6,28 mmol), ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (1,72 g, 9,42 mmol, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (0,264 g, 0,94 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,431 g, 0,47 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (2,27 g, 10,67 mmol, 1,7 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla se desgasificó y se lavó abundantemente de nuevo con argón (5 x). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (150 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100%, para producir el

25 compuesto del título (1,64 g) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 374 [M+H]⁺.

Intermedio 297

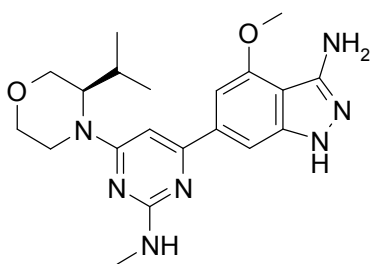
2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-6-(metiloxi)benzonitrilo

30

Se destiló azeotrópicamente 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzocitrilo (360 mg, 0,96 mmol) con tolueno (2 x 12 ml). El residuo resultante se recogió en 7,5 ml de CH₃OH en forma de una suspensión. A una solución enfriada (baño de hielo) de CH₃OH (12,5 ml) se le añadió en porciones NaH (260 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 6,5 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. Después de que se completara la adición, el baño de hielo se retiró. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos (se supuso que la concentración de CH₃ONa era de 0,52 mmol/ml). A la suspensión anterior se le añadió una porción de 2,25 ml (1,17 mmol, 1,2 equiv.) de esta mezcla a temperatura ambiente en una porción. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El análisis por LCMS no mostró ninguna conversión. Después de 1 h más, a la mezcla se le añadieron 5 ml de DMF, y ésta se volvió lechosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas más, tiempo después del cual se convirtió en una solución transparente. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (20 ml) en forma de una suspensión, que se sonicó brevemente y después se filtró. Los sólidos recogidos se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 1 hora. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% dio el compuesto del título (350 mg) en forma de una espuma. LC-MS (ES) m/z = 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 151

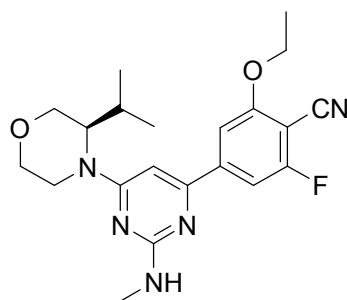
6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina



A una solución de 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-6-(metiloxi)benzocitrilo (350 mg, 0,91 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2,5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (10 ml) en forma de una suspensión. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2 x 2 ml) y se secaron al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas. Los sólidos se lavaron con hexano (2 x 3 ml). El secado al vacío a 65°C durante 20 horas produjo el compuesto del título (302 mg) en forma de un sólido de color crema. LC-MS (ES) m/z = 398 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,11 (d, *J* = 11,9 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,35 (s, 1H).

Intermedio 298

2-(Etiloxi)-6-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzocitrilo

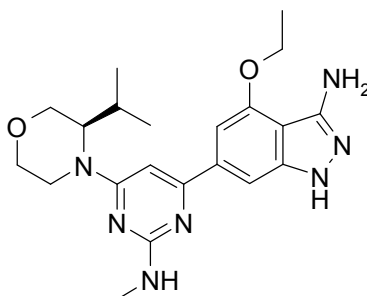


Se destiló azeotrópicamente 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzocitrilo (377 mg, 1,01 mmol) con tolueno (2 x 15 ml). El residuo se disolvió en 5 ml de DMF en forma de una solución transparente de color amarillo. Se pesó NaH (260 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 6,5 mmol) en un matraz de fondo redondo de 5 bocas y de 50 ml, al que en una atmósfera de nitrógeno se le añadió en porciones etanol (7,5 ml). La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de color amarillento anterior se le añadió una porción de esta solución (1,40 ml, 1,21 mmol de NaOEt, 1,2 equiv.) mediante una jeringa a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno en una porción. La solución transparente de color naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío y después se bombeó al vacío para dar un residuo, que se

recogió en 20 ml de agua en forma de una suspensión. Esta suspensión se sonicó brevemente y se filtró. Los sólidos recogidos se disolvieron en EtOAc (50 ml) y la solución orgánica resultante se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% dio el compuesto del título (315 mg) en forma de un residuo de color amarillento. LC-MS (ES) m/z = 400 [M+H]⁺.

Ejemplo 152

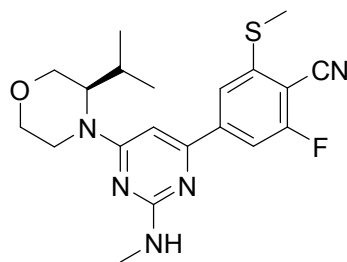
4-(Etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina



A una solución de 2-(etiloxi)-6-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (315 mg, 0,79 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2,5 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (10 ml) en forma de una suspensión. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (3 x 2 ml). La purificación adicional se realizó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de 1% de A en CHCl₃ a 75% de A en CHCl₃ (donde A era una mezcla 800/80/3200 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron. El residuo resultante se disolvió en una solución de CH₃OH al 5% en CHCl₃ (15 ml) y se filtró. El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con 10 ml de etanol. El residuo resultante se recogió en 10 ml de agua y se sonicó. Se formó una suspensión y se filtró. Los sólidos recogidos se secaron al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 18 horas y después se lavaron con hexano (3 x 2 ml). El secado adicional al vacío a 65°C durante 20 horas dio el compuesto del título (231 mg) en forma de un sólido de color crema. LC-MS (ES) m/z = 412 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 3,94 (dd, *J* = 11,1, 3,5 Hz, 1H), 4,11 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 4,30 (c, *J* = 7,0 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,33 (s, 1H).

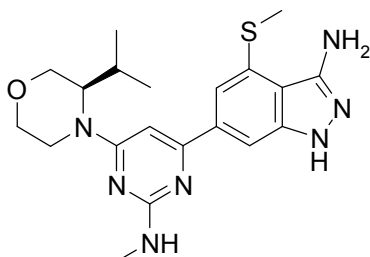
Intermedio 299

25 2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-6-(metiltio)benzonitrilo



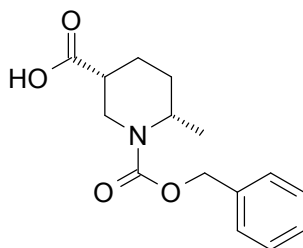
Se destiló azeotrópicamente 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (348 mg, 0,93 mmol) con tolueno (2 x 10 ml). El residuo se disolvió en DMF (5 ml), a lo que se le añadieron en una porción 479 mg de una solución acuosa de NaSMe (al 15% en peso, 479 mg, 1,03 mmol, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente (junto con 1 ml de aclarado de DMF). La mezcla de color pardo pero transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por LCMS mostró que aún quedaba 22% de material de partida. A la mezcla se le añadieron 100 mg más de la solución acuosa de NaSMe. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas más. El análisis por LCMS mostró que aún quedaba presente 6% de material de partida. A la mezcla se le añadieron 40 mg de la solución acuosa de NaSMe. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas más. El análisis por LCMS mostró que ya no quedaba material de partida. La mezcla se concentró al vacío. El residuo de tipo gomoso se recogió en 30 ml de agua, se sonicó brevemente para dar una suspensión y se filtró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 80% en CHCl₃, para producir el compuesto del título (350 mg) en forma de una espuma de color amarillento. LC-MS (ES) m/z = 402 [M+H]⁺.

Ejemplo 153

6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina

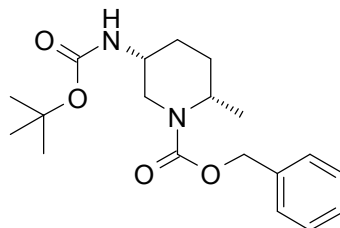
5 A una suspensión de 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-6-(metiltio)benzotrilo (350 mg, 0,87 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2,5 ml). La suspensión resultante se calentó en un baño de aceite a 100°C en un condensador de reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (30 ml) y se sonicó brevemente. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos recogidos experimentaron una purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de 1% de A en CHCl₃ a 100% de A (donde A era una mezcla 800/80/3200 de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃). Después de la retirada de los disolventes de elución, el residuo se disolvió de nuevo en CHCl₃, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (15 ml) en forma de una suspensión. Los sólidos formados se recogieron por filtración y se secaron al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas. Estos sólidos se lavaron con hexano (3 x 3 ml). El secado adicional al vacío a 65°C durante 20 horas dio el compuesto del título (282 mg) en forma de un sólido de color crema. LC-MS (ES) m/z = 414 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,25 - 3,35 (m, 1H), 3,53 - 3,61 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 11,2, 3,4 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

Intermedio 300

Ácido (3*R*,6*S*)-6-metil-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico

20 A una solución agitada de 1-(fenilmetil) (3*R*,6*S*)-6-metil-1,3-piperidinadicarboxilato de 3-metilo (58,9 g, 202 mmol) en THF (350 ml) a temperatura ambiente se le añadió LiOH·H₂O (10,18 g, 243 mmol, 1,2 equiv.), seguido de agua (175 ml) y CH₃OH (85 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la hidrólisis completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (500 ml), se acidificó con 120 ml de HCl 2 N frío y se diluyó con 200 ml de salmuera. Las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (57 g) en forma de un aceite. LC-MS (ES) m/z = 278 [M+H]⁺.

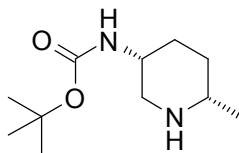
Intermedio 301

(2*S*,5*R*)-5-[[1,1-Dimetiletil]oxi]carbonil]amino)-2-metil-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo

30 Se destiló azeotrópicamente ácido (3*R*,6*S*)-6-metil-1-[[fenilmetil]oxi]carbonil]-3-piperidinacarboxílico (85 g, 307

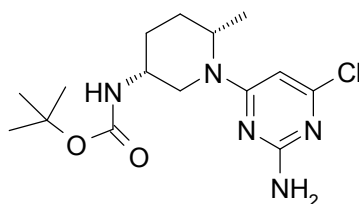
mmol) en un matraz de fondo redondo de 2 l con tolueno (3 x 200 ml). El residuo (un aceite) se disolvió en 500 ml de *t*-butanol (calidad anhidra). A esta solución se le añadió en una porción trietilamina (64,1 ml, 460 mmol, 1,5 equiv.) a temperatura ambiente. A esta mezcla agitada se le añadió en porciones azidofosfato de difenilo (110 g, 398 mmol, 1,3 equiv.) mediante un embudo de adición a temperatura ambiente. La adición duró 20 minutos. La mezcla resultante (una solución transparente de color amarillo claro) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de calentamiento en un baño de aceite a 100°C a la temperatura de reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío para retirar tanto *t*-butanol como fuera posible. El residuo se diluyó con EtOAc (1 l), que se lavó con 200 ml de HCl 2 N frío, seguido de 200 ml de NaOH 2,5 N. La porción de NaOH se saló con NaCl y se extrajo de nuevo con EtOAc (400 ml). Todas las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se recogió en hexano (500 ml) y EtOAc (20 ml). Se desarrolló una pasta cerosa. La mezcla se enfrió en el frigorífico durante 20 horas, dando como resultado una mezcla de 2 fases. La capa superior se retiró por decantación y dio 42 g en forma de un aceite después de la concentración al vacío, que experimentaría una purificación adicional en columna de gel de sílice. El componente ceroso del fondo se recogió en CHCl₃ (300 ml) y EtOAc (30 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y se filtró. El filtrado se concentró al vacío para dar un aceite (150 g), que experimentaría una purificación adicional en columna de gel de sílice. Los sólidos cerosos (30 g) recogidos se identificaron como (PhO)₂POOH y se desecharon. La cromatografía en columna de gel de sílice de las dos muestras anteriores en múltiples realizaciones usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 50% en CHCl₃ dio el compuesto del título (88,28 g) en forma de un jarabe espeso transparente. LC-MS (ES) *m/z* = 349 [M+H]⁺.

Intermedio 302

[(3*R*,6*S*)-6-Metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió Pd/C (6,30 g) en una botella Parr de 2 l, seguido de la adición de EtOAc (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en forma de una suspensión, seguido de la adición de una solución de (2*S*,5*R*)-5-(((1,1-dimetiletilo)oxi)carbonil)amino)-2-metil-1-piperidinacarboxilato de fenilmetilo (58 g, 166 mmol) en EtOAc (330 ml). La mezcla se hidrogenó a una presión de 344,74 kPa (50 psi) a temperatura ambiente durante 4 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título (35,47 g) en forma de un aceite. LC-MS (ES) *m/z* = 215 [M+H]⁺.

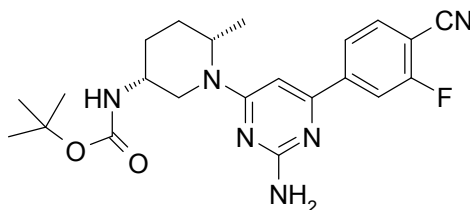
Intermedio 303

[(3*R*,6*S*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

Una mezcla de [(3*R*,6*S*)-6-metil-3-piperidinil]carbamato (6,0 g, 28 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina de 1,1-dimetiletilo (5,05 g, 30,8 mmol, 1,1 equiv.) y base de Hunig (12,2 ml, 70,0 mmol, 2,5 equiv.) en propionitrilo (50 ml) se calentó en un baño de aceite a 100°C a la temperatura de reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (100 ml) y salmuera (30 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar una espuma. Esta espuma se trituró en CHCl₃ y EtOAc. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos (0,93 g) recuperados se identificaron como la 4,6-dicloro-2-pirimidinamina de partida. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% para dar el compuesto del título (8,20 g) en forma de una espuma de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 342 [M+H]⁺.

Intermedio 304

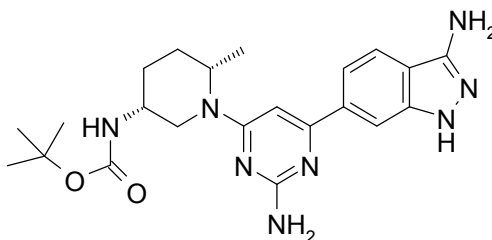
{{(3R,6S)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 Una mezcla de [(3R,6S)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-6-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (7,0 g, 24,0 mmol, este material se destiló azeotrópicamente con 2 x 40 ml de tolueno antes del mezclado), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (5,14 g, 31,2 mmol, 1,3 equiv.), triciclohexilfosfina (1,0 g, 3,6 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (1,64 g, 1,80 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (8,66 g, 40,8 mmol, 1,7 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (33 ml) se desgasificó y se lavó abundantemente de nuevo con nitrógeno (5 x) y después se calentó en un baño de aceite a 100°C en un condensador de reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (350 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% para dar el compuesto del título (9,24 g) en forma de una espuma de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 427 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 154

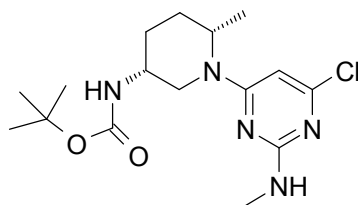
{{(3R,6S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



20 Se destiló azeotrópicamente {(3R,6S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato 1,1-dimetiletilo (2,5 g, 5,86 mmol) con etanol (2 x 25 ml). El residuo se disolvió en etanol (25 ml), a lo que se le añadieron en una porción 5 ml de hidrazina monohidrato a temperatura ambiente. La mezcla resultante se calentó a 100°C en un baño de aceite a reflujo durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente. A esta mezcla enfriada se le añadieron 1,2 g más de {(3R,6S)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,81 mmol) en etanol (12 ml). La mezcla resultante se calentó a 100°C durante 24 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (20 ml). La suspensión resultante se sonicó brevemente y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 48 horas y después al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas para dar el compuesto del título (3,42 g) en forma de un sólido de color beige. LC-MS (ES) m/z = 439 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,64 - 1,77 (m, 2H), 1,78 - 1,87 (m, 2H), 2,73 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 3,41 - 3,48 (m, 1H), 4,50 - 4,60 (s a, 1H), 4,75 - 4,85 (s a, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H).

Intermedio 305

{{(3R,6S)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

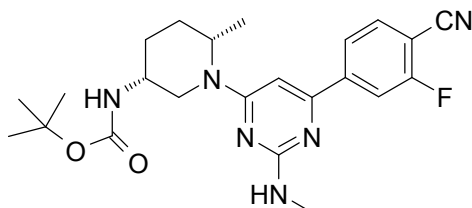


35 Una mezcla de [(3R,6S)-6-metil-3-piperidinil]carbamato (13,7 g, 63,9 mmol), 4,6-dicloro-N-metil-2-pirimidinamina de 1,1-dimetiletilo (12,52 g, 70,3 mmol, 1,1 equiv.) y base de Hunig (24,5 ml, 141 mmol, 2,2 equiv.) en propionitrilo (100

ml) se calentó en un baño de aceite a 100°C a la temperatura de reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (250 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar una suspensión. Esta suspensión (en aprox. 35 ml de EtOAc) se diluyó con CHCl₃. La suspensión resultante se filtró. Los sólidos recogidos se identificaron por LCMS como la 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina de partida. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100% para dar el compuesto del título (15,23 g) en forma de una espuma vítrea de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 356 [M+H]⁺.

Intermedio 306

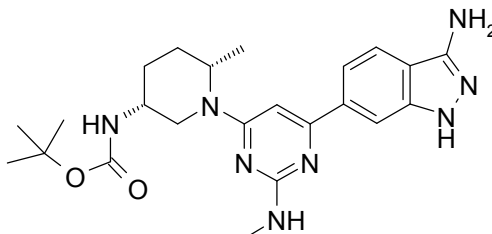
10 {(3*R*,6*S*)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Una mezcla de {(3*R*,6*S*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (8,0 g, 22,48 mmol, este material se destiló azeotrópicamente con 2 x 40 ml de tolueno antes del mezclado), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (4,82 g, 29,2 mmol, 1,3 equiv.), triciclohexilfosfina (0,95 g, 3,37 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (1,54 g, 1,69 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (8,11 g, 38,2 mmol, 1,7 equiv.) en 1,4-dioxano (100 ml) y agua (33 ml) se desgasificó con nitrógeno y se lavó abundantemente de nuevo (5 x) y después se calentó en un baño de aceite a 100°C en un condensador de reflujo durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite. El residuo se repartió entre EtOAc (300 ml) y salmuera (80 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 80% para dar el compuesto del título (8,89 g) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 155

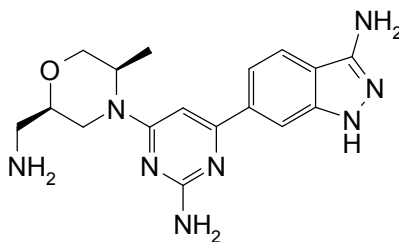
{(3*R*,6*S*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



25 A una solución de {(3*R*,6*S*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (2,5 g, 5,68 mmol, este material se destiló azeotrópicamente con 2 x 30 ml de etanol antes del mezclado) en etanol (25 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (5 ml). La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 24 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se recogió en agua (25 ml). La suspensión resultante se sonizó brevemente, seguido de filtración. Los sólidos recogidos se lavaron con agua. El secado al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas dio el compuesto del título (1,76 g) en forma de un sólido de color beige. LC-MS (ES) m/z = 453 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,63 - 1,79 (m, 2H), 1,80 - 1,93 (m, 2H), 2,74 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,98 (s, 3H), 3,40 - 3,54 (s a, 1H), 4,50 - 4,63 (s a, 1H), 4,80 - 4,90 (s a, 1H), 6,47 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H).

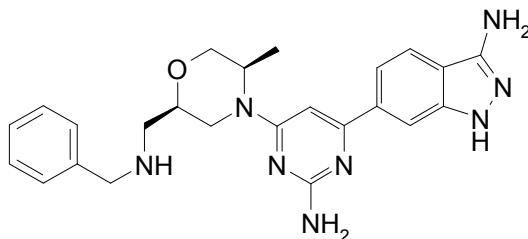
35

Ejemplo 156

6-{2-Amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

Una mezcla de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (55 mg, 0,16 mmol) e hidrazina monohidrato (0,16 ml, 3,29 mmol) en EtOH (2 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 horas. Después, la mezcla se concentró y el residuo se purificó sobre una HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se concentraron al vacío, se trituraron con Et₂O y se secaron en un horno de vacío durante una noche para dar una sal TFA del compuesto del título (36 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 355 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, se añadieron varios miligramos de Na₂CO₃ para formar la base libre, * representa el rotámero secundario): δ 1,29 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,77-2,85 (m, 1H), 2,85-3,01 (m, 1H), 3,22-3,37 (m, 1H), 3,45-3,60 (m, 1H), 3,73-3,84 (m, 1H), 3,84-3,94 (m, 1H), 4,08-4,38 (s a, 1H), 4,38-4,73 (s a, 1H), 6,48* y 6,50 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H).

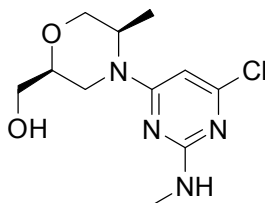
Ejemplo 157

15 6-[2-Amino-6-((2*R*,5*R*)-5-metil-2-[(fenilmetil)amino]metil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (62 mg, 0,29 mmol) a una mezcla de 4-{2-amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (80 mg, 0,23 mmol) y benzaldehído (26 μl, 0,26 mmol) en THF (2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro sódico (62 mg, 0,29 mmol) y la agitación se continuó durante 27 horas más, después de lo cual se añadió otra porción de cada uno del benzaldehído (26 μl, 0,26 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (62 mg, 0,29 mmol). Después de 4 horas, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar una mezcla que contenía la amina mono- y dibencilada en forma de un aceite de color amarillo (149 mg). Ese residuo se disolvió en EtOH (3,5 ml), se añadió hidrazina monohidrato (0,50 ml, 10,29 mmol) y la mezcla se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se purificó sobre una HPLC Gilson de fase inversa (CH₃CN/H₂O con TFA al 0,1%) para dar una sal TFA del compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) *m/z* = 445 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, se añadieron 3 mg de Na₂CO₃ para formar la base libre, * representa el rotámero secundario): δ 1,15 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,59-2,72 (m, 2H), 2,72-2,89 (m, 1H), 3,46-3,57 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,70-3,81 (m, 3H), 3,90-4,83 (s a, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,51* y 6,55 (s, 1H), 6,60-6,77 (s a, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 7,29-7,39 (m, 4H), 7,56 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 307

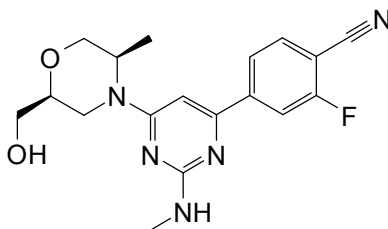
{(2*S*,5*R*)-4-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metanol



- 5 Una mezcla de [(2*S*,5*R*)-5-metil-2-morfolinil]metanol (11,50 g, 65,2 mmol), 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (11,38 g, 63,9 mmol) y K₂CO₃ (19,87 g, 144 mmol) en EtOH (250 ml) se agitó a la temperatura de reflujo en una atmósfera de nitrógeno durante 23 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 400 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido de color crema. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (400 g de SiO₂, gradiente de EtOAc al 10-60% en hexanos). El producto se recogió y se concentró al vacío para dar una espuma muy pegajosa. El residuo se recogió en Et₂O (250 ml) y se añadió gota a gota HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 10 ml) mientras la mezcla se removía. El sólido que se formó se recogió por filtración al vacío y se secó en la estufa de vacío durante una noche para dar una sal hidrocioruro del compuesto del título (9,75 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 273, 275 [M+H]⁺.

Intermedio 308

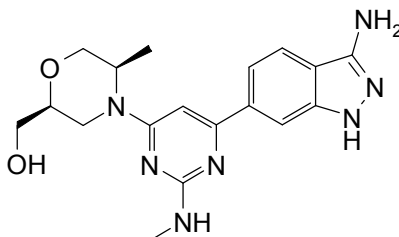
- 15 2-Fluoro-4-[6-[(2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]benzonitrilo



- 20 Una mezcla de {(2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metanol (2,24 g, 7,24 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (2,64 g, 16,01 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,43 g, 0,37 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (25 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, se agitó a 100°C en una atmósfera de nitrógeno durante 17 horas, se enfrió, se diluyó con agua (25 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (90 g de SiO₂, gradiente de EtOAc al 20-100% en hexanos) para dar el compuesto del título (2,36 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 358 [M+H]⁺.

- 25 Ejemplo 158

{(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metanol

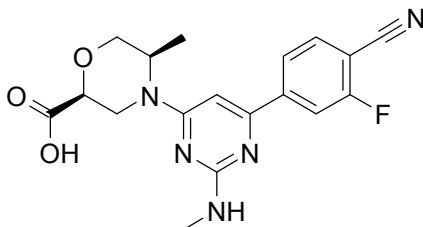


- 30 Una mezcla de 2-fluoro-4-[6-[(2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]benzonitrilo (151 mg, 0,42 mmol) e hidrazina monohidrato (0,41 ml, 8,44 mmol) en EtOH (4 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 42 horas. Después, se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (113 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 370 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,72-2,93 (m, 4H), 3,37-3,59 (m, 3H), 3,66 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,94-4,74 (s a, 2H), 4,38 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,54 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,72

(d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 309

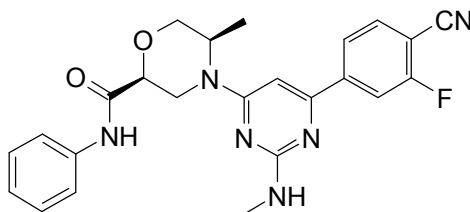
Ácido (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinacarboxílico



- 5 Se añadieron TEMPO (0,18 g, 1,17 mmol) y yodobenceno diacetato (3,88 g, 12,05 mmol) a una mezcla de 2-fluoro-4-[6-[(2*S*,5*R*)-2-(hidroximetil)-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]benzonitrilo (2,09 g, 5,85 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) y agua (10 ml) a 0°C y la mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó vigorosamente durante 42 horas. La mezcla se inactivó con CH_3OH (10 ml), se vertió en NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml), se diluyó con agua (15 ml) y se lavó con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml). Después, la fase acuosa se llevó a pH 5
- 10 mediante la adición muy lenta de ácido cítrico sólido (monohidrato, aproximadamente 9,5 g). Mientras se acidificaba, la mezcla formó una emulsión muy mala. Después de intentar varios trucos que fracasaron (salado, usando cloroformo, filtración, etc), la emulsión finalmente se rompió en su mayor parte por dilución a aproximadamente 1,5 l de solución acuosa y aproximadamente 1 l de CH_2Cl_2 y CHCl_3 . La capa orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con 90/10 de CH_2Cl_2 /IPA (5 x 500 ml). Los extractos se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,63 g, aproximadamente 90% de pureza) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 372$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 310

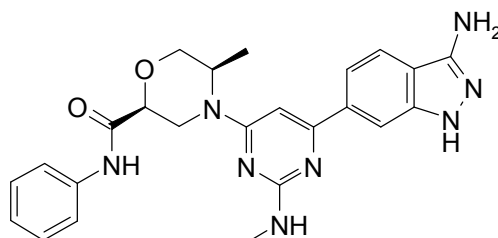
(2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida



- 20 Una mezcla de ácido (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinacarboxílico (300 mg, 0,81 mmol), HATU (340 mg, 0,89 mmol) y base de Hünig (0,21 ml, 1,20 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió anilina (0,085 ml, 0,93 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por LC-MS indicó una conversión de aproximadamente 50%, así que se añadió otra porción de cada uno de base de Hünig (0,21 ml, 1,20 mmol) y HATU (340 mg, 0,89 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió más cantidad de anilina (0,085 ml, 0,93 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más. después se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO_3 acuoso saturado y salmuera (25 ml de cada). Después, la fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO_2 , gradiente de EtOAc al 10-35% en hexanos) para dar el compuesto del título (340 mg, aproximadamente 80% de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 447$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- 25
- 30

Ejemplo 159

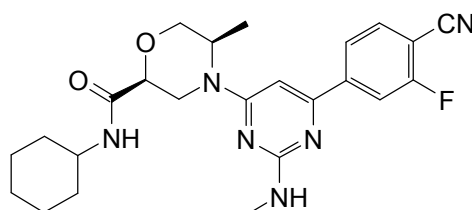
(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida



Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (340 mg, 0,61 mmol) e hidrazina monohidrato (0,39 ml, 12,54 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (243 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) *m/z* = 459 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,86 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 2,97-3,15 (m, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 4,33-4,88 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,56-6,73 (m, 2H), 7,10 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 7,63 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 3H), 8,01 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

10 Intermedio 311

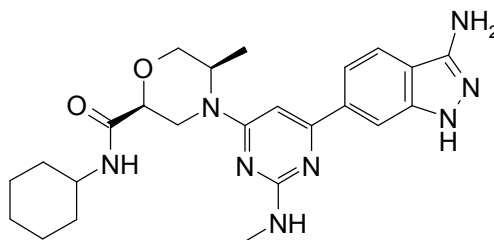
(2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-metil-2-morfolinacarboxamida



Una mezcla de ácido (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinacarboxílico (302 mg, 0,81 mmol), HATU (343 mg, 0,90 mmol) y base de Hünig (0,21 ml, 1,20 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió ciclohexilamina (0,105 ml, 0,92 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por LC-MS indicó una conversión de aproximadamente 50% así que se añadió otra porción de cada uno de base de Hünig (0,21 ml, 1,20 mmol) y HATU (343 mg, 0,90 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió más cantidad de ciclohexilamina (0,105 ml, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más, después se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera (25 ml de cada). Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, gradiente de EtOAc al 10-40% en hexanos) para dar el compuesto del título (328 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 453 [M+H]⁺.

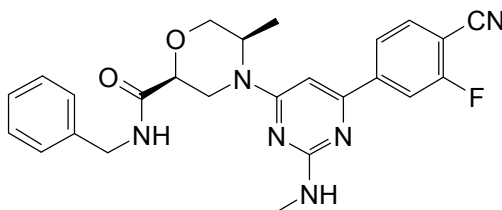
Ejemplo 160

25 (2*S*,5*R*)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-metil-2-morfolinacarboxamida



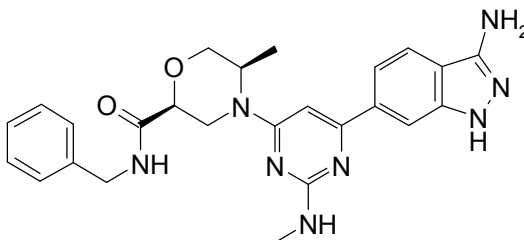
Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-metil-2-morfolinacarboxamida (328 mg, 0,65 mmol) e hidrazina monohidrato (0,41 ml, 13,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La mezcla se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (244 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) *m/z* = 465 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,04-1,16 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,23-1,37 (m, 4H), 1,52-1,63 (m, 1H), 1,63-1,79 (m, 4H), 2,76-2,99 (m, 4H), 3,55-3,68 (m, 1H), 3,74 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 3,86 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 3,91 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 4,20-4,83 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,50-6,71 (m, 2H), 7,56-7,69 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 312

(2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

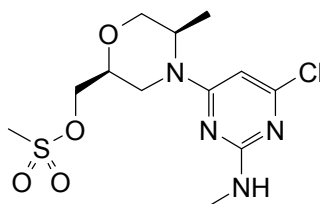
5 Una mezcla de ácido (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinacarboxílico (302 mg, 0,81 mmol), HATU (340 mg, 0,89 mmol) y base de Hünig (0,21 ml, 1,20 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, se añadió bencilamina (0,100 ml, 0,92 mmol) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante 17 horas. El análisis por LC-MS indicó una conversión de aproximadamente 50% así que se añadió otra porción de cada uno de base de Hünig (0,21 ml, 1,20 mmol) y HATU (340 mg, 0,89 mmol). Después de aproximadamente 10 minutos, se añadió más cantidad de bencilamina (0,100 ml, 0,92 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 horas más, después se diluyó con EtOAc (25 ml) y se lavó sucesivamente con agua, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera (25 ml de cada). Después, la fase orgánica se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (40 g de SiO₂, gradiente de EtOAc al 15-50 en hexanos) para dar el compuesto del título (302 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 461 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 161

(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

20 Una mezcla de (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (302 mg, 0,66 mmol) e hidrazina monohidrato (0,41 ml, 13,18 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (60 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (239 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 473 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,21 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,77-3,02 (m, 4H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 4,02 (dd, *J* = 11,2, 2,9 Hz, 1H), 4,27-4,41 (m, 2H), 4,41-4,85 (s a, 2H), 5,39 (s, 2H), 6,51-6,72 (m, 2H), 7,19-7,38 (m, 5H), 7,62 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,54 (t, *J* = 6,2 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 313

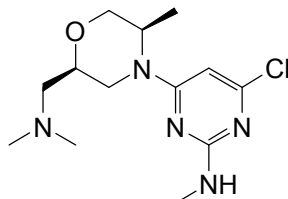
Metanosulfonato de {(2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metilo

30 Se añadieron gota a gota trietilamina (1,95 ml, 14,07 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,52 ml, 6,67 mmol) a una solución de {(2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metanol (1,52 g, 5,57 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) a 0°C y la mezcla se agitó a 0°C en una atmósfera de nitrógeno durante 45 minutos. Después, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 100 ml). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título (1,88 g) en forma de una espuma

que se prensó en un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 351, 353 [M+H]^+$.

Intermedio 314

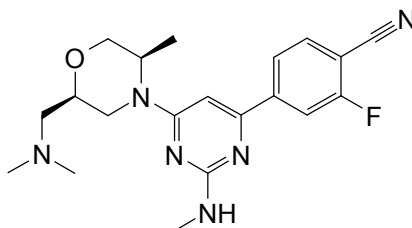
4-Cloro-6-[(2*R*,5*R*)-2-[(dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina



- 5 Una mezcla de metanosulfonato de {(2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metilo (161 mg, 0,46 mmol) y dimetilamina (2,0 M en THF, 5,0 ml, 10,0 mmol) se agitó a 120°C en un tubo cerrado herméticamente durante 32 horas. La mezcla se enfrió, se vertió en NaHCO₃ acuoso saturado (15 ml), se diluyó con agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 95/5/0,5 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (62 mg, aproximadamente 85% de pureza) en forma de una espuma de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 300, 302 [M+H]^+$.

Intermedio 315

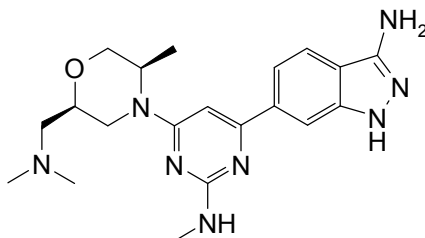
4-[6-[(2*R*,5*R*)-2-[(Dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo



- 15 Una mezcla de 4-cloro-6-[(2*R*,5*R*)-2-[(dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina (60 mg, 0,20 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (73 mg, 0,44 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (12 mg, 0,010 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (1 ml) se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Después, el vial se tapó y se agitó a 100°C durante 15 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con NaHCO₃ acuoso saturado (5 ml) y agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (10 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 95/5/0,5 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (58 mg, aproximadamente 85% de pureza) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 385 [M+H]^+$.

Ejemplo 162

6-[6-[(2*R*,5*R*)-2-[(Dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

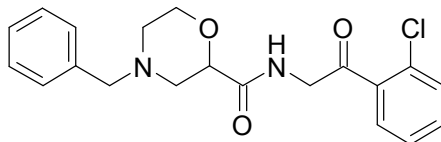


- 25 Una mezcla de 4-[6-[(2*R*,5*R*)-2-[(dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (58 mg, 0,15 mmol) e hidrazina monohidrato (0,10 ml, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente durante 15 horas. Después, la mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (24 g de SiO₂, gradiente de CH₂Cl₂ a 90/10/1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH) para dar el compuesto del título (44 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 397 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 2,22 (s, 6H), 2,35-2,45 (m, 2H), 2,66-2,80 (m, 1H), 2,84 (d, $J = 4,3$ Hz, 3H), 3,49-3,60 (m, 1H), 3,66 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 3,75 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,02-4,79 (s a, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,48-6,65 (m, 2H), 7,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H),

7,98 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 316

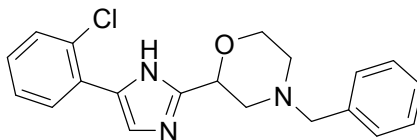
N-[2-(2-Clorofenil)-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



- 5 Se añadió cloruro de oxalilo (0,765 ml, 8,73 mmol) a una suspensión de ácido 4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxílico (1,288 g, 5,82 mmol) y DMF (0,090 ml, 1,165 mmol) en CH₂Cl₂ (80 ml) a 0°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2 h y después se concentró. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (80 ml) y después a la solución de color pardo se le añadieron trietilamina (2,029 ml, 14,56 mmol) y 2-amino-1-(2-clorofenil)etanona (1,2 g, 5,82 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 25°C durante 3 horas, y en este momento, se añadió agua (150 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 50% en éter de petróleo para producir el compuesto del título (350 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 373 [M+H]⁺.

Intermedio 317

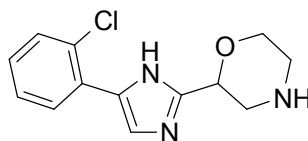
- 15 2-[4-(2-Clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina



- 20 Una mezcla de *N*-[2-(2-clorofenil)-2-oxoetil]-4-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (350 mg, 0,939 mmol) y trifluoroacetato de amonio (615 mg, 4,69 mmol) se calentó a 150°C durante 1,5 horas. Al residuo se le añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (320 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

Intermedio 318

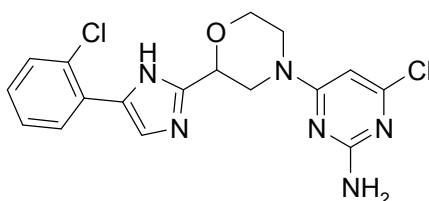
2-[4-(2-Clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]morfolina



- 25 Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 96 mg, 0,090 mmol) a una solución de 2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-(fenilmetil)morfolina (320 mg, 0,904 mmol) y ácido clorhídrico (al 36%, 0,382 ml, 4,52 mmol) en CH₃OH (80 ml) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con CH₃OH (150 ml) y se concentró para producir el compuesto del título (250 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 264 [M+H]⁺.

30 Intermedio 319

4-Cloro-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina

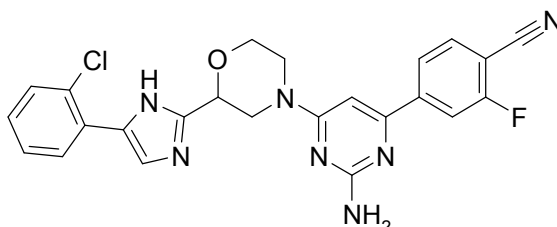


Una solución de 2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]morfolina (250 mg, 0,833 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (137 mg, 0,833 mmol) y base de Hunig (0,36 ml, 2,08 mmol) en etanol (80 ml) se calentó a 85°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc al 50% en éter de petróleo para producir el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 391, 393 [M+H]^+$.

5

Intermedio 320

4-(2-Amino-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo



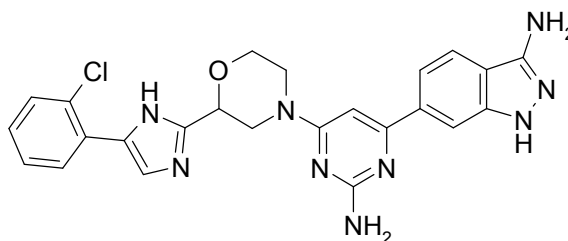
Una mezcla de 4-cloro-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-2-pirimidinamina (100 mg, 0,256 mmol), 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (82 mg, 0,332 mmol), Na_2CO_3 (67,7 mg, 0,639 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (29,5 mg, 0,026 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y agua (1 ml) se calentó a 140°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con EtOAc (100 ml) y se concentró. El residuo resultante se purificó por HPLC prep. usando CH_3CN en agua (NH_4HCO_3 10 mmol en agua) de 60% a 70% en 7 minutos para producir el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 476 [M+H]^+$.

10

15

Ejemplo 163

6-(2-Amino-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina



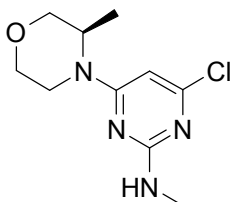
Una mezcla de 4-(2-amino-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-2-fluorobenzonitrilo (50 mg, 0,105 mmol) e hidrazina (0,167 ml, 5,25 mmol) en etanol (2 ml) se calentó a 120°C en condiciones de microondas con agitación durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró y el residuo resultante se secó al vacío para producir el compuesto del título (40 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 488 [M+H]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3,10-3,16 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,71-3,76 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 1H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,65-4,68 (m, 1H), 4,73 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,20 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,33-7,37 (m, 1H), 7,46-7,48 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 8,11-8,13 (m, 1H), 11,52 (s, 1H), 12,53 (s, 1H).

20

25

Intermedio 321

4-Cloro-*N*-metil-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina



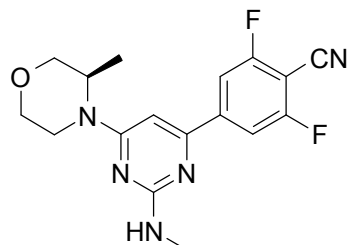
30

A una solución de 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (2 g, 11,23 mmol) en etanol (50 ml) en un matraz de fondo redondo de 200 ml se le añadieron base de Hunig (5,89 ml, 33,7 mmol) y (3*R*)-3-metilmorfolina (1,546 g, 11,23 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100°C en un tubo cerrado herméticamente en un agitador de placa caliente durante 2 días. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (50

ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y después se concentró para producir el compuesto del título (1,873 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 243 [M+H]⁺.

Intermedio 322

2,6-Difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo



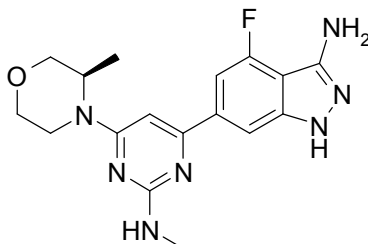
5

A un vial para microondas de 20 ml se le añadieron 4-cloro-N-metil-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (500 mg, 2,060 mmol), ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (754 mg, 4,12 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (84 mg, 0,103 mmol), K₂CO₃ (2 M, 3,09 ml, 6,18 mmol) y 1,4-dioxano (9 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante 10 min en un reactor de microondas. El 1,4-dioxano se retiró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50% en hexanos, columna de 12 g) para producir el compuesto del título (312 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 346 [M+H]⁺.

10

Ejemplo 164

4-Fluoro-6-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



15

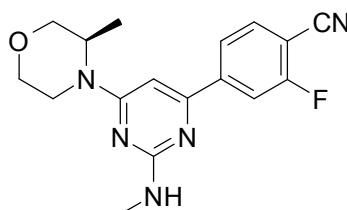
Un vial para microondas de 2 ml se cargó con 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (75 mg, 0,217 mmol), hidrazina (0,027 ml, 0,869 mmol), base de Hunig (0,152 ml, 0,869 mmol) y etanol (1 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 15 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se vertió en EtOAc (50 ml) y agua (25 ml). La capa acuosa se extrajo con dos porciones adicionales de EtOAc (2 x 50 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. La solución seca se filtró y se concentró y el residuo resultante se purificó por RP-HPLC (CH₃CN al 0-30% en H₂O, TFA al 0,1%) para producir el compuesto del título (53,2 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 358 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,19 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,83 (s a, 3H), 3,06 - 3,20 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,55 - 3,66 (m, 1H), 3,69 - 3,78 (m, 1H), 3,88 - 4,00 (m, 1H), 4,06 - 4,24 (m, 1H), 4,43 - 4,62 (m, 1H), 5,27 (s a, 2H), 6,45 - 6,71 (m, 2H), 7,26 - 7,49 (m, 1H), 7,76 - 7,96 (m, 1H), 11,71 - 12,13 (m, 1H).

20

25

Intermedio 323

2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo



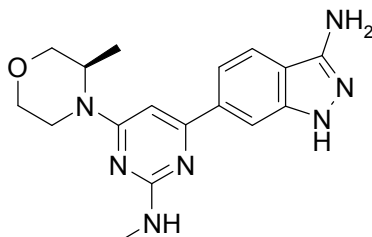
30

A un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 4-cloro-N-metil-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (200 mg, 0,824 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (177 mg, 1,071 mmol), aducto PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (33,6 mg, 0,041 mmol), K₂CO₃ (1,236 ml, 2,472 mmol) y 1,4-dioxano (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante

10 minutos en un reactor de microondas. El 1,4-dioxano se retiró y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50% en hexanos, columna de 12 g) para producir el compuesto del título (294 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 328 [M+H]⁺.

5 Ejemplo 165

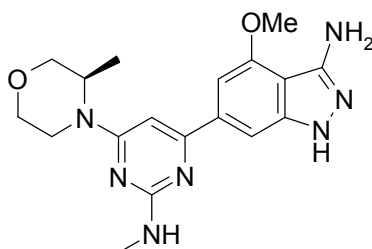
6-{2-(Metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



10 A un vial para microondas de 5 ml se le añadieron 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (270 mg, 0,824 mmol), hidrazina (0,31 ml, 9,9 mmol), base de Hunig (0,576 ml, 3,30 mmol) y etanol (3 ml). La mezcla de reacción se calentó a 150°C durante 70 minutos en un reactor de microondas. El análisis por LCMS indicó una buena conversión, así que la mezcla de reacción se concentró, se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC (CH₃CN al 8-32% en agua, TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se combinaron, después se basificaron con NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. La capa orgánica se secó y se concentró para producir el compuesto del título (117 mg). LC-MS (ES) m/z = 340 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17 - 1,23 (m, 3H), 2,84 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,02 - 3,20 (m, 1H), 3,38 - 3,51 (m, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 1H), 3,87 - 3,98 (m, 1H), 4,07 - 4,19 (m, 1H), 4,45 - 4,57 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,55 (s a, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,98 (s a, 1H), 11,51 (s, 1H).

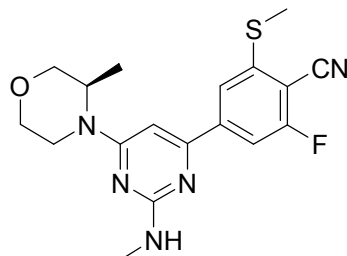
Ejemplo 166

6-{2-(Metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



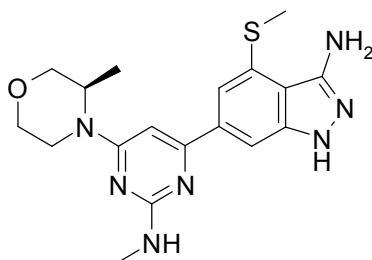
20 Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con hidruro sódico (73,1 mg, 2,90 mmol), se puso en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0°C. Después, se añadió CH₃OH (10 ml) gota a gota mediante una jeringa y la mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó a temperatura ambiente durante 10 minutos para dar una solución turbia de metóxido sódico en CH₃OH. A un vial de 4 ml se le añadieron 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (100 mg, 0,290 mmol), DMF (1 ml) y 1,2 ml de la solución de metóxido sódico en CH₃OH (1,2 equiv.). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se vertió en EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se transfirió a un vial para microondas de 2 ml y se añadieron etanol (1,5 ml), base de Hunig (0,152 ml, 0,869 mmol) e hidrazina hidrato (0,101 ml, 1,74 mmol). La mezcla resultante se calentó a 150°C durante 30 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por RP-HPLC (CH₃CN al 0-30% en H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se combinaron, se basificaron con Na₂CO₃ y se extrajeron en EtOAc. La capa orgánica se concentró y el residuo se liofilizó para producir el compuesto del título (41,7 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 370 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 2,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,05 - 3,22 (m, 1H), 3,46 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,85 - 4,01 (m, 4H), 4,04 - 4,22 (m, 1H), 4,41 - 4,62 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,37 - 6,68 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,53 (s a, 1H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 324

2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-6-(metiltio)benzonitrilo

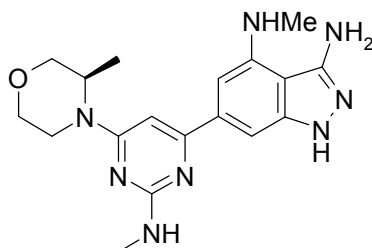
5 A un vial de 4 ml se le añadieron 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (100 mg, 0,290 mmol), DMF (1 ml) y NaSMe acuoso al 15% (162 mg, 0,347 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en EtOAc (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-40% en hexanos, columna de 12 g) para producir el compuesto del título (40 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 374 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 167

6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina

15 Un vial para microondas de 2 ml se cargó con 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-6-(metiltio)benzonitrilo (40 mg, 0,107 mmol), hidrazina (0,037 ml, 0,643 mmol), base de Hunig (0,056 ml, 0,321 mmol) y etanol (1,5 ml). La mezcla se calentó a 150°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se concentró. El residuo resultante se disolvió en DMSO y se purificó por RP-HPLC (CH₃CN al 0-30% en H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ y después se extrajeron en EtOAc. La capa orgánica se secó y después se concentró para producir el compuesto del título (28 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 386 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,83 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,04 - 3,22 (m, 1H), 3,40 - 3,52 (m, 1H), 3,55 - 3,66 (m, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 3,85 - 3,99 (m, 1H), 4,05 - 4,23 (m, 1H), 4,44 - 4,59 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 6,38 - 6,71 (m, 2H), 7,26 - 7,49 (m, 1H), 7,66 - 7,88 (m, 1H), 11,62 - 11,92 (m, 1H).

20 Ejemplo 168

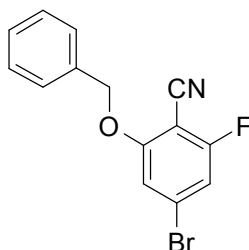
N⁴-Metil-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3,4-diamina

25 A un vial de 20 ml se le añadieron 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (100 mg, 0,290 mmol), DMF (1 ml) y metilamina (2 M en THF, 0,174 ml, 0,347 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,6 equiv. más de una solución de metilamina (2 M en THF) y la reacción se agitó a temperatura ambiente 3 días durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró al

vacío, el residuo se disolvió en etanol (1,5 ml) y se añadieron hidrazina (0,101 ml, 1,737 mmol) y base de Hunig (0,152 ml, 0,869 mmol). La reacción se calentó a 150°C durante 60 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se disolvió en DMSO y se purificó por RPHPLC. Las fracciones del producto se combinaron, se basificaron con NaHCO₃ y se extrajeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título (40,5 mg) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS(ES) m/z = 369 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 2,73 - 2,91 (m, 6H), 3,03 - 3,15 (m, 1H), 3,39 - 3,52 (m, 1H), 3,62 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 1H), 3,87 - 3,98 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 1H), 4,41 - 4,55 (m, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,59 - 5,74 (m, 1H), 6,26 - 6,62 (m, 3H), 7,14 (s a, 1H), 11,35 (s, 1H).

Intermedio 325

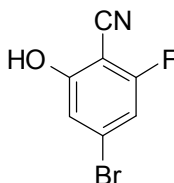
10 4-Bromo-2-fluoro-6-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo



A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron NaH (0,660 g, 27,5 mmol) y THF (100 ml). A esta solución se le añadió alcohol bencílico (2,385 ml, 22,94 mmol) en THF lentamente mediante una jeringa, con refrigeración externa (baño de hielo) cuando fue necesario. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. En este momento, la mezcla se transfirió lentamente mediante una jeringa a una solución de 4-bromo-2,6-difluorobenzonitrilo (5 g, 22,94 mmol) en THF at 0°C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana. La reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. La solución seca se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir un sólido de color amarillo pálido que se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente de elución EtOAc al 0-30% en hexanos) para producir el compuesto del título (3,911 g) en forma de un sólido esponjoso de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 5,35 (s, 2H), 7,27 - 7,66 (m, 7H).

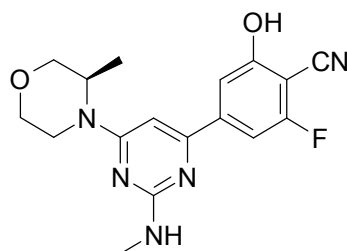
Intermedio 326

4-Bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzonitrilo



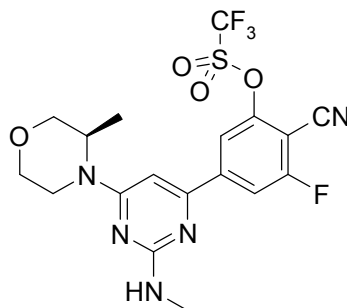
A un matraz de fondo redondo de 500 ml se le añadieron 4-bromo-2-fluoro-6-[(fenilmetil)oxi]benzonitrilo (5 g, 16,33 mmol) y CH₂Cl₂ (100 ml). El matraz se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió gota a gota BBr₃ (49,0 ml, 49,0 mmol) (solución en CH₂Cl₂) mediante una jeringa. La solución de color rojo se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron para dar un residuo de color amarillo. El residuo se trató con CH₂Cl₂ y se formó un precipitado que se recogió para producir el compuesto del título (2,830 g) en forma de un sólido de color amarillo fino. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,03 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 12,23 (s, 1H).

Intermedio 327

2-Fluoro-6-hidroxi-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo

- 5 A un vial con tapón a rosca de 20 ml se le añadieron 4-bromo-2-fluoro-6-hidroxibenzonitrilo (500 mg, 2,315 mmol), bis-pinacolato diboro (705 mg, 2,78 mmol), acetato potásico (568 mg, 5,79 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (95 mg, 0,116 mmol) y 1,4-dioxano (8 ml). El vial se tapó y se agitó durante 4 h a 100°C en un agitador de placa caliente. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El residuo se añadió a un vial para microondas de 20 ml y se añadieron 4-cloro-*N*-metil-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (0,279 g, 1,15 mmol), aducto de
- 10 PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (0,047 g, 0,058 mmol), K₂CO₃ (2 M, 1,725 ml, 3,45 mmol) y 1,4-dioxano (6 ml). La mezcla resultante se calentó a 140°C durante 10 minutos en un reactor de microondas. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se diluyó con agua (10 ml), se neutralizó con HCl 0,1 N (papel de pH) y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y después se secaron sobre Na₂SO₄. La solución seca se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida con CH₃OH al 0-10% en CH₂Cl₂ (columna de 24 g, carga seca) para producir el compuesto del título (0,37 g) en forma de un sólido de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 344 [M+H]⁺.

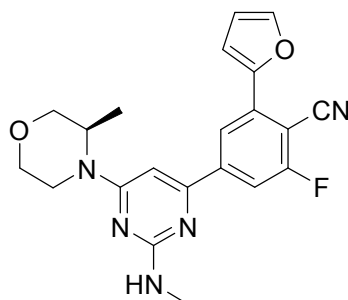
Intermedio 328

Trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-fluoro-5-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}fenilo

- 20 A una solución de 2-fluoro-6-hidroxi-4-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (270 mg, 0,786 mmol) y piridina (0,382 ml, 4,72 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml) a 0°C se le añadió una solución de anhídrido tríflico (0,199 ml, 1,180 mmol) en CH₂Cl₂ (9 ml). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se vertió en cloruro de amonio (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (374 mg). LC-MS (ES) m/z = 476 [M+H]⁺.
- 25

Intermedio 329

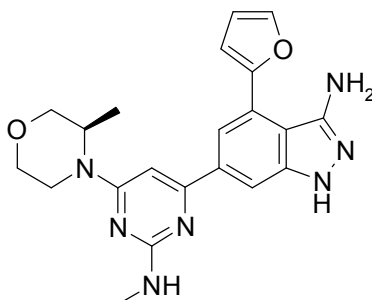
2-Fluoro-6-(2-furanil)-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo



5 Una solución de trifluorometanosulfonato de 2-ciano-3-fluoro-5-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}fenilo (374 mg, 0,786 mmol), ácido 2-furanilborónico (176 mg, 1,572 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (32,1 mg, 0,039 mmol) y K₃PO₄ (500 mg, 2,358 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó durante una noche a 100°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La mezcla de reacción se dejó enfriar y después se repartió entre EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se neutralizó con HCl 0,1 M (papel de pH) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se purificó por RP-HPLC (CH₃CN al 15-50% en agua, TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se combinaron, se basificaron con NaHCO₃, se extrajeron con EtOAc, se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido de color pardo LC-MS (ES) m/z = 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 169

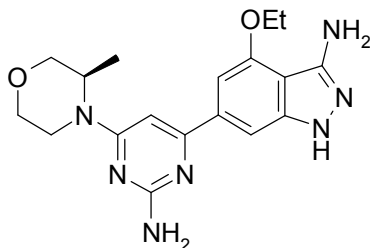
4-(2-Furanil)-6-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



15 A un vial para microondas de 2 ml se le añadieron 2-fluoro-6-(2-furanil)-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (50 mg, 0,127 mmol), hidrazina (0,044 ml, 0,763 mmol), base de Hunig (0,067 ml, 0,381 mmol) y etanol (1 ml). La reacción se calentó a 150°C durante 90 minutos en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, después se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₃OH al 0-10% en CH₂Cl₂) para producir el compuesto del título (35 mg, 0,086 mmol) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 406 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,75 - 2,94 (m, 3H), 3,05 - 3,21 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 1H), 3,57 - 3,67 (m, 1H), 3,68 - 3,80 (m, 1H), 3,87 - 4,00 (m, 1H), 4,06 - 4,21 (m, 1H), 4,45 - 4,62 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 6,46 - 6,68 (m, 2H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 6,97 - 7,16 (m, 1H), 7,74 - 7,82 (m, 1H), 7,89 - 7,95 (m, 1H), 7,97 - 8,07 (m, 1H), 11,95 (s, 1H).

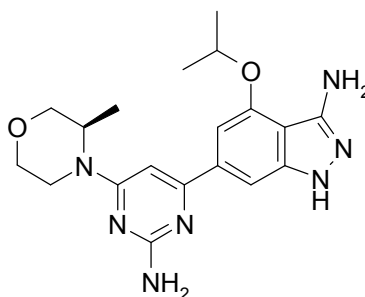
Ejemplo 170

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etilo)-1H-indazol-3-amina



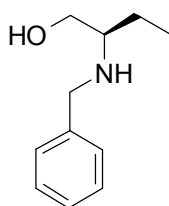
Se generó una solución madre de etóxido sódico en etanol mediante la adición de etanol (20 ml) a NaH (254 mg, 10,56 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A un vial para microondas de 20 ml se le añadieron 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (700 mg, 2,11 mmol), DMF (2 ml) y etanol (3 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió una solución de etóxido sódico en etanol (4,40 ml, 2,324 mmol). La reacción se agitó durante una noche, se añadió una porción adicional de DMF y la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,25 equiv. más de etóxido sódico en etanol (1 ml) y la reacción se agitó durante 8 horas. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl (sat.) y agua (1:1, 30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron. El residuo se disolvió en etanol (10 ml) y se añadieron hidrazina hidrato (0,73 ml, 12,7 mmol) y base de Hunig (1,11 ml, 6,34 mmol). La reacción se calentó en un reactor de microondas durante 90 minutos a 150°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró y el precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para producir el compuesto del título (400 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 370 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 3,38 - 3,49 (m, 1H), 3,54 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,78 (m, 1H), 3,88 - 3,96 (m, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,21 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,50 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,10 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ejemplo 171

6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-[(1-metiletil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina

Se generó una solución madre de isopropóxido sódico en isopropanol mediante la adición de isopropanol (40 ml) a NaH (254 mg, 10,56 mmol) a 0°C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 40°C durante 30 minutos. La solución incolora transparente se dejó enfriar a temperatura ambiente. A un vial para microondas de 20 ml se le añadieron 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (700 mg, 2,11 mmol), DMF (2 ml) e isopropanol (3 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de isopropóxido sódico en isopropanol (8,80 ml, 2,324 mmol). La reacción se agitó durante una noche. Después, se añadió una porción adicional de DMF (2 ml) y la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. En este momento, se añadieron 0,4 equiv. más de isopropóxido sódico en isopropanol (3,2 ml) y la reacción se agitó 3 días durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en etanol (10 ml). Se añadieron hidrazina hidrato (0,73 ml, 12,7 mmol) y base de Hunig (1,11 ml, 6,34 mmol) y la mezcla de reacción se calentó en un reactor de microondas durante 90 minutos a 150°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, después de lo cual se formó un precipitado. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con etanol y se secó al vacío para producir el compuesto del título (600 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 384 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,38 (d, *J* = 5,8, 3H), 1,37 (d, *J* = 5,8, 3H), 3,03 - 3,19 (m, 1H), 3,40 - 3,50 (m, 1H), 3,53 - 3,65 (m, 1H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,78 - 4,94 (m, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,47 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 330

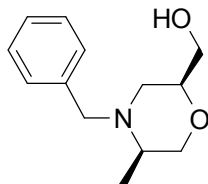
(2*R*)-2-[(Fenilmetil)amino]-1-butanol

A (*R*)-(-)-2-amino-1-butanol (5 g, 56,1 mmol) en CH₃OH (120 ml) se le añadió benzaldehído (6,24 ml, 61,7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 15 minutos. Después, la mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió en porciones borohidruro sódico (2,33 g, 61,7 mmol). La mezcla se agitó en el baño de

hielo durante 1,5 horas. Se añadió NaOH (6 N, 25 ml) y la mezcla se concentró. El residuo resultante se recogió en 100 ml de H₂O y se extrajo con Et₂O (2 x). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (10,92 g) en forma de un sólido mullido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 180 [M+H]⁺.

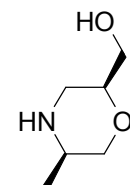
5 Intermedio 331

[(2*S*,5*R*)-5-Etil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metanol



10 A una solución de (2*R*)-2-[(fenilmetil)amino]-1-butanol (10,06 g, 56,1 mmol) en 1,2-dicloroetano (DCE) (250 ml) se le añadió (*R*)-(-)-epiclorohidrina (6,75 g, 72,9 mmol) seguido de perclorato de litio (5,97 g, 56,1 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, después se añadió etóxido sódico (52,4 ml, 140 mmol) y la reacción continuó en agitación durante 3 días. Se añadió NH₄Cl saturado y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (16,2 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) m/z = 236 [M+H]⁺.

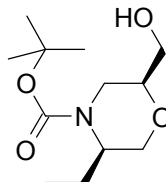
Intermedio 332

15 [(2*S*,5*R*)-5-Etil-2-morfolinil]metanol

20 Se disolvió [(2*S*,5*R*)-5-Etil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metanol (0,5 g, 2,125 mmol) en CH₃OH (20 ml) y se puso en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió paladio sobre carbono (al 10% en peso, 0,023 g, 0,212 mmol) y el matraz se lavó abundantemente con nitrógeno y se evacuó (3 x). Después, la reacción se puso en una atmósfera de hidrógeno (globo) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró para producir el compuesto del título (0,309 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) m/z = 146 [M+H]⁺.

Intermedio 333

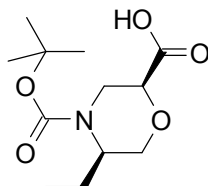
(2*S*,5*R*)-5-Etil-2-(hidroximetil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



25 A [(2*S*,5*R*)-5-etil-2-morfolinil]metanol (0,309 g, 2,125 mmol) en THF (10 ml) se le añadieron Boc₂O (0,493 ml, 2,125 mmol) y base de Hunig (0,371 ml, 2,125 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 40°C y se agitó durante una noche. Después, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró para producir el compuesto del título (0,488 g). LC-MS (ES) m/z = 246 [M+H]⁺.

30

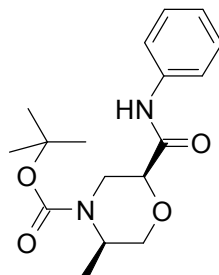
Intermedio 334

Ácido (2*S*,5*R*)-4-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-etil-2-morfolinacarboxílico

- 5 A una solución agitada vigorosamente de (2*S*,5*R*)-5-etil-2-(hidroximetil)-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,52 g, 10,27 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) enfriada a 0°C se le añadieron TEMPO (0,321 g, 2,054 mmol) y (diacetoxiyodo)benceno (7,28 g, 22,60 mmol). El baño de hielo se retiró y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con CH₃OH y después se concentró para producir el compuesto del título (0,711 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) *m/z* = 260 [M+H]⁺.

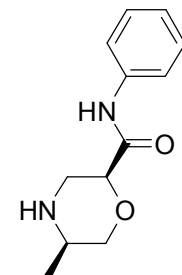
Intermedio 335

- 10 (2*S*,5*R*)-5-Etil-2-[(fenilamino)carbonil]-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo



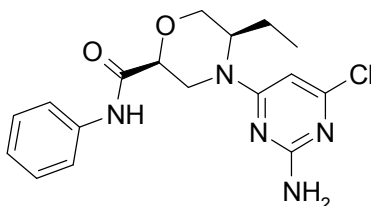
- 15 A ácido (2*S*,5*R*)-4-[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-etil-2-morfolinacarboxílico (0,250 g, 0,964 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron anilina (0,088 ml, 0,964 mmol), HOAt (0,131 g, 0,964 mmol) y EDC (0,222 g, 1,157 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con agua (2 x) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (0,247 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 240 [M+H]⁺.

Intermedio 336

(2*S*,5*R*)-5-Etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

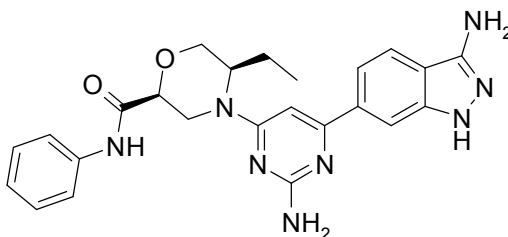
- 20 Se recogió (2*S*,5*R*)-5-etil-2-[(fenilamino)carbonil]-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,269 g, 0,804 mmol) en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 0,024 ml, 0,804 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (0,198 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 235 [M+H]⁺.

Intermedio 337

(2*S*,5*R*)-4-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

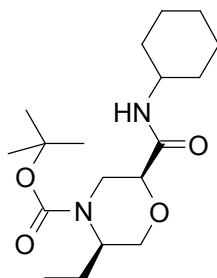
- 5 Se añadieron (2*S*,5*R*)-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (0,3118 g, 1,331 mmol) y 2,6-dicloropirimidina (0,218 g, 1,331 mmol) a un recipiente para microondas de 20 ml y la mezcla se disolvió en CH₃CN (5 ml). Se añadió base de Hunig (1,162 ml, 6,65 mmol) y la reacción se tapó y se irradió a 150°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron para producir el compuesto del título (0,419 g). LC-MS (ES) m/z = 362 [M+H]⁺.

Ejemplo 172

10 (2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

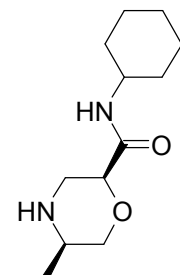
- 15 Se añadieron (2*S*,5*R*)-4-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (0,4185 g, 1,157 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,572 g, 3,47 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,067 g, 0,058 mmol) a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de 1,4-dioxano (5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml). La reacción se irradió a 130°C durante 30 minutos. Se añadió SiliaBond® Tiol (4,45 g, 5,78 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H₂O y se lavó con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite de color pardo que se recogió en CH₃CN (5 ml) en un recipiente para microondas de 20 ml. Se añadieron hidrazina (0,17 ml, 5,5 mmol) y base de Hunig (1,92 ml, 11,0 mmol) y la reacción se irradió a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 25-55%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir un sólido de color amarillo que se recogió en 1 ml de H₂O y se liofilizó para producir una sal TFA del compuesto del título (12,7 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 459 [M+H]⁺.

Intermedio 338

25 (2*S*,5*R*)-2-[(Ciclohexilamino)carbonil]-5-etil-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

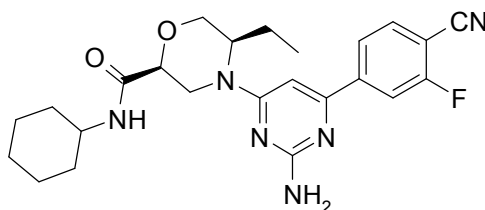
- 30 A ácido (2*S*,5*R*)-4-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-etil-2-morfolinacarboxílico (0,250 g, 0,964 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron ciclohexilamina (0,096 g, 0,964 mmol), HOAt (0,131 g, 0,964 mmol) y EDC (0,222 g, 1,157 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con H₂O (2 x) y los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (0,296 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 241 [M+H-Boc]⁺.

Intermedio 339

(2*S*,5*R*)-*N*-Ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida

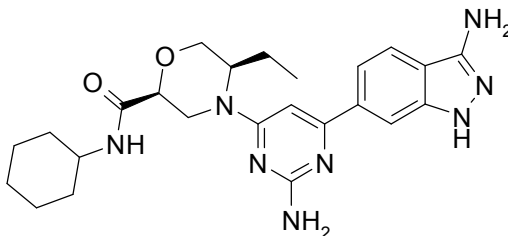
5 Se recogió (2*S*,5*R*)-2-[(ciclohexilamino)carbonil]-5-etil-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,2963 g, 0,870 mmol) en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml, 165 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (0,256 g). LC-MS (ES) $m/z = 241$ $[M+H]^+$.

Intermedio 340

(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida

10 Se recogió (2*S*,5*R*)-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida (0,256 g, 1,07 mmol) en CH₃CN (5 ml) en un recipiente para microondas de 20 ml, seguido de la adición de base de Hunig (0,93 ml, 5,33 mmol) y 2,6-dicloropirimidina (0,175 g, 1,07 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para producir un aceite de color pardo que se añadió a un recipiente para microondas de 20 ml con Pd(PPh₃)₄ (0,054 g, 0,047 mmol) seguido de 1,4-dioxano (5 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml). La reacción se irradió a 130°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió SiliaBond® Tiol (4,45 g, 5,78 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, la reacción se filtró y el filtrado se diluyó con H₂O y se lavó con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (0,583 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 453$ $[M+H]^+$.

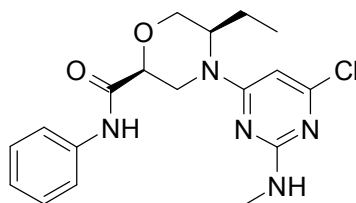
Ejemplo 173

(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida

25 Se recogió (2*S*,5*R*)-4-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida (0,583 g, 1,288 mmol) en CH₃CN (5 ml) seguido de la adición de hidrazina (0,162 ml, 5,15 mmol) y base de Hunig (1,800 ml, 10,31 mmol) en un recipiente para microondas de 20 ml. La reacción se irradió a 150°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 25-55%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones del producto se combinaron y se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (29 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 465$ $[M+H]^+$.

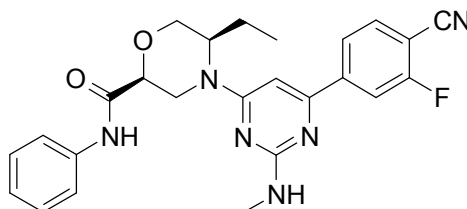
30

Intermedio 341

(2*S*,5*R*)-4-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

5 Se añadió 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (0,150 g, 0,845 mmol) a un vial para microondas de 20 ml seguido de la adición de (2*S*,5*R*)-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (0,198 g, 0,845 mmol) en CH₃CN (5 ml) y base de Hunig (0,738 ml, 4,23 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 10 minutos. La reacción se dejó en el recipiente para microondas cerrado herméticamente de 20 ml y se calentó a 100°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron para producir el compuesto del título en bruto (0,410 g). LC-MS (ES) *m/z* = 376 [M+H]⁺.

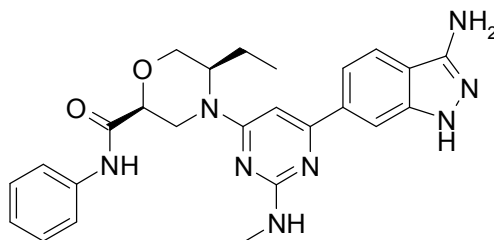
10 Intermedio 342

(2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

15 Se añadió ácido 4-ciano-3-fluorofenilborónico (0,279 g, 1,690 mmol) a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,049 g, 0,042 mmol) y (2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (0,318 g, 0,845 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml) y la reacción se irradió a 130°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió SiliaBond® Tiol (3,25 g, 4,23 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. Después, el filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (0,412 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro. LC-MS (ES) *m/z* = 461 [M+H]⁺.

20

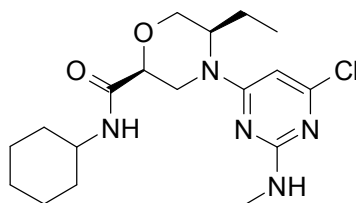
Ejemplo 174

(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida

25 Se recogió (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida (389 mg, 0,845 mmol) en CH₃CN (5 ml) y después se añadió a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de la adición de hidrazina (0,106 ml, 3,38 mmol) y base de Hunig (1,181 ml, 6,76 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 15 minutos. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 15-45%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (48,5 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 473 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,92 (t, 3H), 1,74 - 1,86 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,71 - 3,74 (m, 1H), 3,74 - 3,77 (m, 1H), 4,03 (s a, 1H), 4,06 (s a, 1H), 4,10 - 4,16 (m, 1H), 4,64 - 4,85 (m, 1H), 5,39 (s a, 2H), 6,60 - 6,67 (m, 2H), 7,07 - 7,13 (m, 1H), 7,31 - 7,36 (m, 2H), 7,60 - 7,64 (m, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 3H), 8,00 (s, 1H), 9,87 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H).

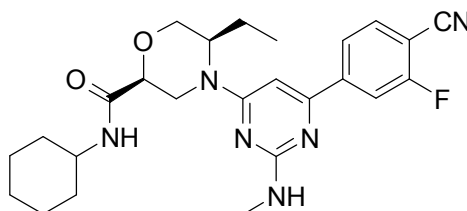
30

Intermedio 343

(2*S*,5*R*)-4-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida

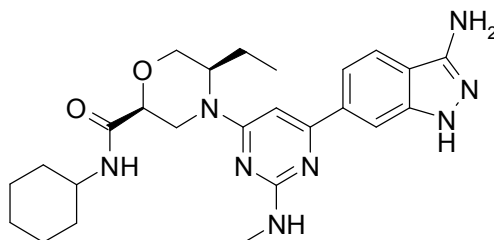
5 Se añadió 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (0,141 g, 0,791 mmol) a un vial para microondas de 20 ml seguido de la adición de (2*S*,5*R*)-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida (0,190 g, 0,791 mmol) en CH₃CN (5 ml) y base de Hunig (0,690 ml, 3,95 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 10 minutos. La reacción se dejó en el recipiente de microondas cerrado herméticamente de 20 ml y se calentó a 100°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron para producir el compuesto del título (0,302 g). LC-MS (ES) *m/z* = 382 [M+H]⁺.

10 Intermedio 344

(2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida

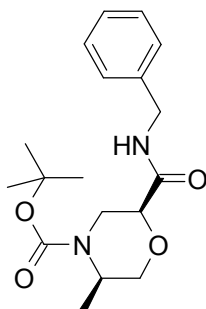
15 Se añadió ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,261 g, 1,582 mmol) a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,046 g, 0,040 mmol) y (2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida (0,302 g, 0,791 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml) y la reacción se irradió a 130°C durante 30 minutos. A la reacción se le añadió SiliaBond® Tiol (3,04 g, 3,96 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. Después, el filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (0,387 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro. LC-MS (ES) *m/z* = 467 [M+H]⁺.

Ejemplo 175

(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida

25 Se recogió (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida (369 mg, 0,791 mmol) en CH₃CN (5 ml) y después se añadió a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de la adición de hidrazina (0,099 ml, 3,16 mmol) y base de Hunig (1,105 ml, 6,33 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 15 minutos. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción a través de un evaporador de N₂ y el residuo resultante se recogió en 5 ml de DMSO para la purificación en fase inversa (CH₃CN al 15-45%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir una sal TFA del compuesto del título (30,7 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 479 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,85 - 0,92 (m, 3H), 1,07 - 1,15 (m, 2H), 1,20 - 1,35 (m, 4H), 1,52 - 1,61 (m, 2H), 1,65 - 1,80 (m, 4H), 2,81 - 2,88 (m, 5H), 3,56 - 3,63 (m, 1H), 3,63 - 3,69 (m, 1H), 3,86 - 3,92 (m, 1H), 3,93 - 3,99 (m, 1H), 4,57 - 4,83 (m, 2H), 5,38 (s a, 1H), 6,53 - 6,64 (m, 2H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 7,97 (s a, 1H), 11,49 (s a, 1H).

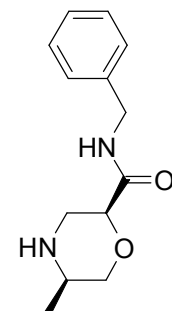
Intermedio 345

(2*S*,5*R*)-5-Etil-2-[[*(*fenilmetil)amino]carbonil]-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo

- 5 A ácido (2*S*,5*R*)-4-[[*(*1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5-etil-2-morfolinacarboxílico (0,390 g, 1,504 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se le añadieron bencilamina (0,164 ml, 1,504 mmol), HOAt (0,205 g, 1,504 mmol) y EDC (0,346 g, 1,805 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con H₂O (3 x) y después los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir el compuesto del título (0,551 g). LC-MS (ES) *m/z* = 249 [M+H]⁺.

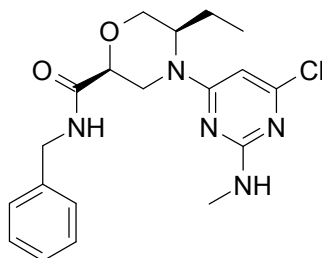
Intermedio 346

- 10 (2*S*,5*R*)-5-Etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida



- 15 Se recogió (2*S*,5*R*)-5-etil-2-[[*(*fenilmetil)amino]carbonil]-4-morfolinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,551 g, 1,581 mmol) en HCl en 1,4-dioxano (4 M, 5 ml, 165 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (0,400 g) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) *m/z* = 249 [M+H]⁺.

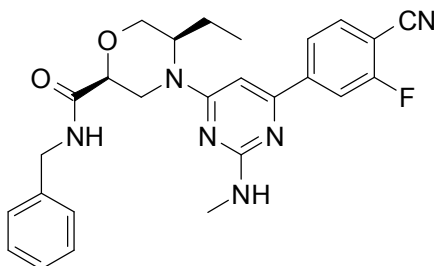
Intermedio 347

(2*S*,5*R*)-4-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

- 20 Se añadió 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (0,143 g, 0,805 mmol) a un vial para microondas de 20 ml seguido de la adición de (2*S*,5*R*)-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (0,200 g, 0,805 mmol) en CH₃CN (5 ml) y base de Hunig (0,703 ml, 4,03 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 10 minutos. La reacción se dejó en el recipiente de microondas cerrado herméticamente de 20 ml y se calentó a 100°C durante el fin de semana. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron para producir el compuesto del título (0,805 g) en forma de un aceite. LC-MS (ES) *m/z* = 376 [M+H]⁺.

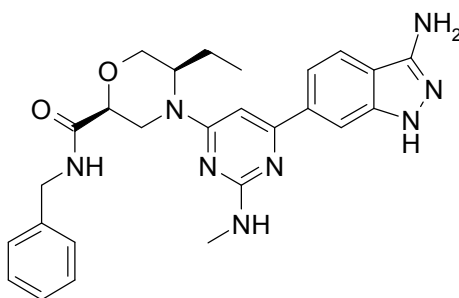
25

Intermedio 348

(2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

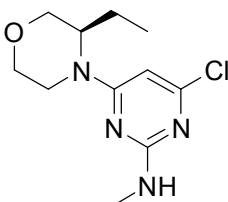
5 Se añadió ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (0,266 g, 1,61 mmol) a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de la adición de Pd(PPh₃)₄ (0,047 g, 0,040 mmol) y (2*S*,5*R*)-4-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (0,314 g, 0,805 mmol) disuelta en 1,4-dioxano (5 ml). Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (2,5 ml) y la reacción se irradió a 130°C durante 30 minutos. A la reacción se le añadió SiliaBond® Tiol (3,10 g, 4,03 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se filtró. Después, el filtrado se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc (x 2). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para producir el compuesto del título (0,365 g) en forma de un aceite de color pardo oscuro. LC-MS (ES) *m/z* = 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 176

(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida

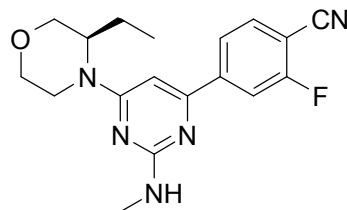
15 Se recogió (2*S*,5*R*)-4-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida (382 mg, 0,805 mmol) en CH₃CN (5 ml) y después se añadió a un recipiente para microondas de 20 ml seguido de la adición de hidrazina (0,101 ml, 3,22 mmol) y base de Hunig (1,125 ml, 6,44 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 15 minutos. La reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 15-45%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir una sal TFA el compuesto del título (36,9 mg). LC-MS (ES) *m/z* = 487 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,86 - 0,93 (m, 3H), 1,63 - 1,83 (m, 2H), 2,76 - 2,79 (m, 1H), 2,81 - 2,87 (m, 3H), 3,67 - 3,73 (m, 1H), 3,95 - 4,03 (m, 2H), 4,30 - 4,39 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 5,37 - 5,41 (m, 2H), 5,77 (s, 2H), 6,60 (s a, 2H), 7,22 - 7,36 (m, 5H), 7,59 - 7,63 (m, 1H), 7,70 - 7,74 (m, 1H), 7,98 (s a, 1H), 8,48 - 8,56 (m, 1H), 11,49 (s a, 1H).

Intermedio 349

4-Cloro-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina

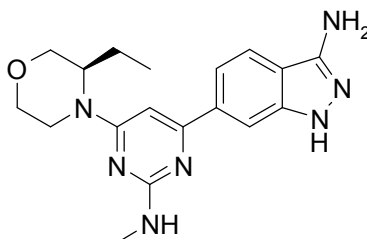
25 Se recogió (3*R*)-3-etilmorfolina (5 g, 43,4 mmol) en CH₃CN (100 ml) y base de Hunig (15,2 ml, 87 mmol), seguido de la adición de 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (6,96 g, 39,1 mmol) y la reacción se calentó a 130°C durante una noche en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La mezcla de reacción se concentró y después se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-15%/CHCl₃, 400 g). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título (1,6 g) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) *m/z* = 257 [M+H]⁺.

Intermedio 350

4-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

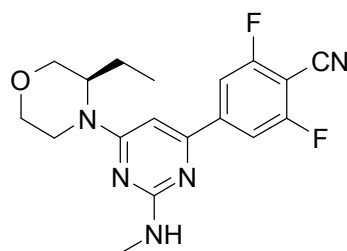
- 5 Se añadió 4-cloro-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina (250 mg, 0,974 mmol) a un vial para microondas de 20 ml, seguido de ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (209 mg, 1,266 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (39,8 mg, 0,049 mmol), K₂CO₃ 2 M (1,461 ml, 2,92 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice y se lavó con EtOAc (3 x). Después, el filtrado se lavó con H₂O (2 x) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir el compuesto del título (464 mg) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 177

6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

- 15 Se recogió 4-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,464 g, 1,359 mmol) en CH₃CN (5 ml) seguido de la adición de hidrazina (0,171 ml, 5,44 mmol) y base de Hunig (1,899 ml, 10,87 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. La reacción se irradió a 150°C durante 1 hora. Después, la mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó usando HPLC de fase inversa (CH₃CN al 5-30%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x) que se extrajo de nuevo con EtOAc (x 1). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (137 mg) en forma de un polvo mullido de color blanco. LC-MS(ES) m/z = 354 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (t, 3H), 1,60 - 1,82 (m, 2H), 2,83 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 3,43 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,2, 3,2 Hz, 1H), 4,03 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,14 - 4,26 (m, 1H), 4,29 - 4,38 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,55 (s a, 2H), 7,59 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H).

25 Intermedio 351

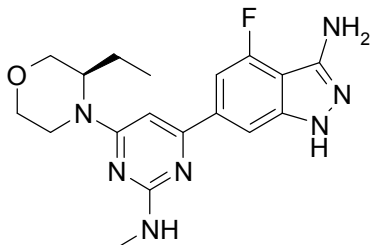
4-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo

- 30 Se añadió 4-cloro-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina (250 mg, 0,974 mmol) a un vial para microondas de 20 ml, seguido de ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (356 mg, 1,948 mmol), aducto de PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (39,8 mg, 0,049 mmol), K₂CO₃ 2 M (1,461 ml, 2,92 mmol) y 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se calentó a 140°C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de sílice y se lavó con EtOAc (3 x). Después, el filtrado se lavó con H₂O (2 x) y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para

producir el compuesto del título (453 mg) en forma de un aceite de color pardo. LC-MS (ES) $m/z = 360 [M+H]^+$.

Ejemplo 178

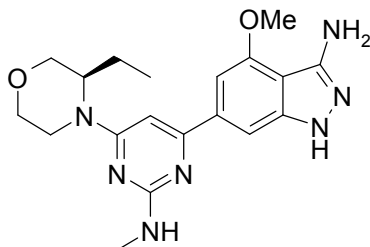
6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-fluoro-1H-indazol-3-amina



- 5 Se recogió 4-[6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (0,453 g, 1,261 mmol) en CH_3CN (5 ml) seguido de la adición de hidrazina (0,158 ml, 5,04 mmol) y base de Hunig (1,76 ml, 10,1 mmol) en un vial para microondas de 20 ml. La reacción se irradió a 150°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN al 8-28%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ (2 x) que se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (137 mg) en forma de un polvo mullido de color blanco. LC-MS(ES) $m/z = 372 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,60 - 1,81 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H), 3,05 - 3,16 (m, 1H), 3,43 (d, *J* = 2,53 Hz, 1H), 3,51 (dd, *J* = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 3,89 (dd, *J* = 11,1, 3,0 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,16 - 4,28 (m, 1H), 4,30 - 4,43 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 6,58 (s a, 2H), 7,36 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 7,84 (s a, 1H), 11,89 (s, 1H).

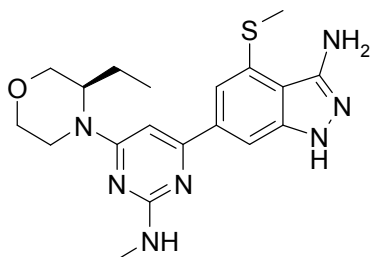
Ejemplo 179

6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



- 20 Se añadió gota a gota CH_3OH (10 ml) a un matraz de fondo redondo de 100 ml a 0°C cargado con hidruro sódico (66,8 mg, 2,78 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 10 minutos. A un vial de 4 ml se le añadieron 4-[6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,278 mmol), DMF (1 ml) y 1,2 ml de una solución de metóxido sódico (1,2 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la reacción se le añadieron 0,5 equiv. más de metóxido sódico y se calentó a 40°C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en EtOAc (10 ml).
- 25 Los extractos orgánicos se lavaron con H₂O (2 x) y después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir 4-[6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo. Este material se recogió en CH_3CN (1 ml) y se añadió a un vial para microondas de 5 ml seguido de la adición de hidrazina (0,035 ml, 1,113 mmol) y base de Hunig (0,39 ml, 2,23 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH_3CN al 10-30%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ que se extrajo de nuevo con EtOAc (x 1). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (34,8 mg) en forma de un polvo mullido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 384 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,59 - 1,82 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 3,8 Hz, 3H), 3,07 - 3,18 (m, 1H), 3,39 - 3,49 (m, 1H), 3,50 - 3,56 (m, 1H), 3,82 - 3,87 (m, 1H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,10 - 4,23 (m, 1H), 4,27 - 4,39 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,45 - 6,57 (m, 1H), 6,94 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H), 8,30 - 8,34 (s a, 1H), 11,53 (s a, 1H).

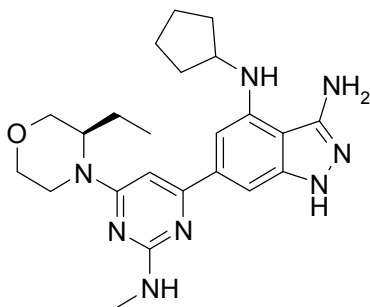
Ejemplo 180

6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina

- 5 A un vial de 4 ml se le añadieron 4-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,278 mmol), DMF (1 ml) y NaSMe (al 15% en peso, 117 mg, 0,250 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se vertió en EtOAc (10 ml) seguido de H₂O (10 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Después, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite de color amarillo que después se recogió en CH₃CN (1,5 ml) y se añadió a un vial para microondas de 5 ml seguido de la adición de hidrazina (0,035 ml, 1,113 mmol) y base de Hunig (0,39 ml, 2,23 mmol).
- 10 La reacción se irradió a 150°C durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-30%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ que se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (28,8 mg) en forma de un polvo mullido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 400 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (t, 3H), 1,60 - 1,81 (m, 2H), 2,82 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 3,16 - 3,19 (m, 3H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,49 - 3,56 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 3,87 - 3,93 (m, 1H), 4,18 (s a, 1H), 4,33 (s a, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,47 - 6,57 (m, 1H), 7,39 - 7,45 (m, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 1H), 8,60 - 8,68 (m, 1H), 11,84 (s a, 1H).

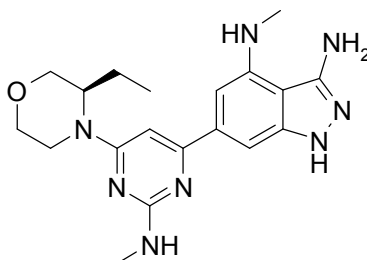
Ejemplo 181

- 20 *N*⁴-Ciclopentil-6-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3,4-diamina



- 25 A un vial de 4 ml se le añadieron 4-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,278 mmol), DMF (1 ml) y ciclopentil amina (23,7 mg, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Después, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite de color amarillo que se recogió en CH₃CN (1,5 ml) y se añadió a un vial para microondas de 5 ml seguido de la adición de hidrazina (0,035 ml, 1,113 mmol) y base de Hunig (0,39 ml, 2,23 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 20-40%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ que se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (23 mg). LC-MS (ES) m/z = 437 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,89 (s, 3H), 1,53 - 1,82 (m, 8H), 2,00 - 2,09 (m, 2H), 2,79 - 2,85 (m, 3H), 3,03 - 3,13 (m, 1H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,82 - 3,86 (m, 1H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 4,11 - 4,19 (m, 1H), 4,20 - 4,28 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,32 - 5,37 (m, 1H), 6,35 (s a, 1H), 6,46 (s a, 1H), 6,55 (s a, 1H), 7,11 (s a, 1H), 11,38 (s a, 1H).
- 35

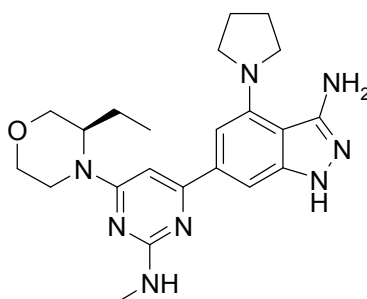
Ejemplo 182

6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*⁴-metil-1*H*-indazol-3,4-diamina

5 A un vial de 4 ml se le añadieron 4-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,278 mmol), DMF (1 ml) y metilamina en THF (2 M, 0,14 ml, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la reacción se vertió en EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Después, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite de color amarillo que se recogió en CH₃CN (1,5 ml) y se añadió a un vial para microondas de 5 ml seguido de la adición de hidrazina (0,035 ml, 1,113 mmol) y base de Hunig (0,39 ml, 2,23 mmol). La reacción se irradió a 150°C

10 durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 10-30%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃ que se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (7 mg). LC-MS (ES) m/z = 383 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,85 - 0,91 (m, 3H), 1,58 - 1,82 (m, 2H), 2,79 - 2,84 (m, 3H), 3,05 - 3,14 (m, 1H), 3,22 - 3,28 (m, 3H), 3,39 - 3,48 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 4,12 - 4,20 (m, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,85 (s, 2H), 6,43 (s a, 1H), 6,51 (s a, 1H), 6,96 (s a, 1H), 7,48 (s a, 1H), 11,58 (s a, 1H).

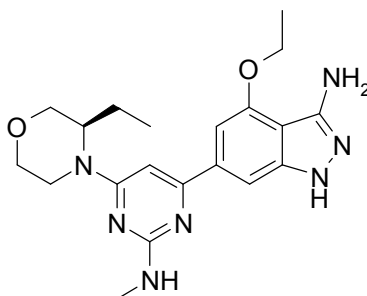
Ejemplo 183

6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-3-amina

20 A un vial de 4 ml se le añadieron 4-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (100 mg, 0,278 mmol), DMF (1 ml) y pirrolidina (19,8 mg, 0,28 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se vertió en EtOAc (10 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Después, los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para producir un aceite de color amarillo que se recogió en CH₃CN (1,5 ml) y se añadió a un vial para microondas de 5 ml seguido de la adición de hidrazina (0,035 ml, 1,113 mmol) y base de Hunig (0,39 ml, 2,23 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa (CH₃CN al 15-35%/H₂O, TFA al 0,1%). Las fracciones se combinaron y se diluyeron con EtOAc. Los extractos orgánicos se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico que se extrajo de nuevo con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre Na₂SO₄. El producto se recogió en 2 ml de H₂O y se liofilizó para producir el compuesto del título (17,1 mg). LC-MS (ES) m/z = 423 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,57 - 1,82 (m, 4H), 2,81 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,84 (d, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,04 - 3,14 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,81 - 3,86 (m, 1H), 3,86 - 3,92 (m, 1H), 4,11 - 4,20 (m, 1H), 4,29 (s a, 1H), 5,07 (s, 2H), 5,65 - 5,71 (m, 1H), 6,40 (s a, 2H), 6,44 (s a, 2H), 7,14 (s a, 1H), 11,34 (s a, 1H).

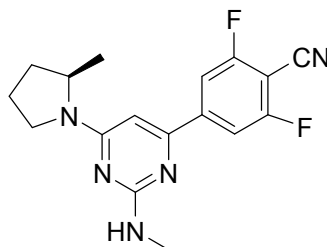
35

Ejemplo 184

6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina

5 Se recogió 4-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (690 mg, 1,92 mmol) en DMF (6 ml) seguido de la adición de etóxido sódico (1,1 M, 1,75 ml, 1,92 mmol). Después, la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con H₂O (25 ml). Después, el H₂O se extrajo de nuevo con EtOAc (20 ml). Los extractos orgánicos se secaron y se concentraron para producir un aceite de color amarillo que después se disolvió en CH₃CN (5 ml) y se transfirió a un vial para microondas de 20 ml, seguido de la adición de hidrazina (0,241 ml, 7,68 mmol) y base de Hunig (2,68 ml, 15,36 mmol). La reacción se irradió a 140°C durante 2 horas. A la reacción se le añadió otro equivalente de hidrazina (0,120 ml, 3,84 mmol) y se irradió a 140°C durante 30 minutos. La reacción se concentró y se purificó por cromatografía ultrarrápida (al 0-50%, 80:20:2 de CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH, 60 g). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir el compuesto del título (398,8 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 398 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 1,45 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,60 - 1,80 (m, 2H), 2,79 - 2,85 (m, 3H), 3,06 - 3,15 (m, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,81 - 3,87 (m, 1H), 3,87 - 3,92 (m, 1H), 4,17 - 4,25 (m, 3H), 4,34 (s a, 1H), 4,99 (s, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,93 (s a, 1H), 7,52 (s a, 1H), 11,52 (s a, 1H).

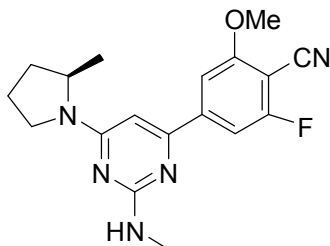
Intermedio 352

2,6-Difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo

20 Una mezcla de 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (1,2 g, 6,74 mmol), (2*R*)-2-metilpirrolidina (0,631 g, 7,41 mmol) y NaHCO₃ (2,83 g, 33,7 mmol) en dioxano (40 ml) y agua (20 ml) se agitó durante una noche a 117°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. El análisis por LCMS mostró que la mayor parte del material de partida 4,6-dicloro-2-pirimidinamina se había consumido. Después, se añadieron ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (1,233 g, 6,74 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (0,156 g, 0,135 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a 117°C. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y EtOAc (100 ml). El compuesto permaneció en la capa de EtOAc. La capa orgánica se separó de la capa acuosa. Había una pequeña cantidad de suspensión de color negro en la capa orgánica, que se retiró por filtración. (no había producto). La capa orgánica se sometió a evaporación rotatoria a sequedad para producir el compuesto del título (0,8 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 330 [M+H]⁺.

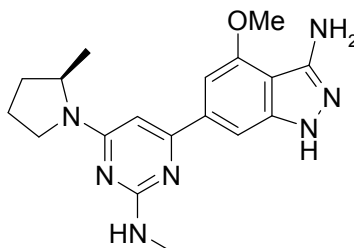
30

Intermedio 353

2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-6-(metiloxi)benzonitrilo

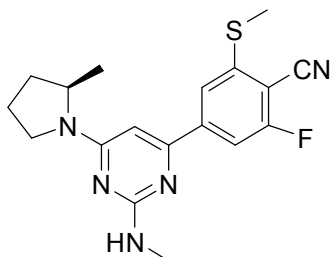
5 Se preparó una solución 1 M de metóxido sódico en CH₃OH mediante la adición de sodio recién cortado (50 mg, 2,17 mmol) a CH₃OH enfriado con hielo (2,17 ml). Se añadió una porción de esta solución (0,45 ml) a una solución de 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (134 mg, 0,407 mmol) en CH₃OH (1 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un vial tapado de 10 ml. La mezcla se vertió en agua (15 ml). Se formó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (100 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 185

6-{2-(Metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina

15 En un tubo que puede cerrarse herméticamente se añadieron 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-6-(metiloxi)benzonitrilo (100 mg, 0,293 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,05 ml, 0,29 mmol) e hidrazina anhidra (0,055 ml, 1,76 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Después de una noche, había una suspensión de color amarillo y también se formó un sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida. Las fracciones con producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título (23,7 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,30 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,75 - 2,18 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 6,07 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,44 (s, 1H).

Intermedio 354

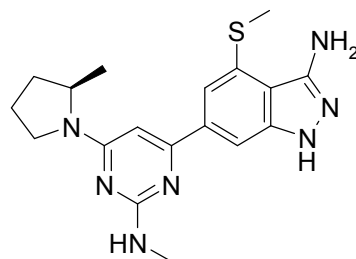
25 2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-6-(metiltio)benzonitrilo

30 A una solución de 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (162 mg, 0,492 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió sal sódica de metil mercaptano (aprox. al 15% en agua, 319 mg, 0,683 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un vial tapado de 10 ml. La mezcla se vertió en agua (15 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (86 mg) en

forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 358 [M+H]^+$.

Ejemplo 186

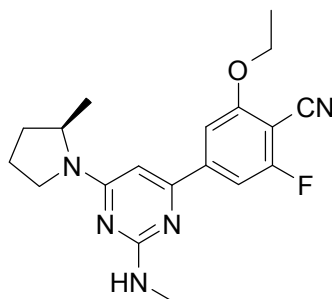
6-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina



- 5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-6-(metiltio)benzonitrilo (86 mg, 0,241 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,042 ml, 1,44 mmol) e hidrazina anhidra (0,045 ml, 0,241 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 100°C en un baño de aceite. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color blanco. El análisis por LCMS no mostró más cantidad de material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título (20,5 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 370 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,67 (m, 1H), 1,84 - 2,10 (m, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,79 - 2,91 (m, 3H), 3,41 - 3,66 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 5,09 (s, 2H), 6,23 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,34 - 7,46 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).
- 10
- 15

Intermedio 355

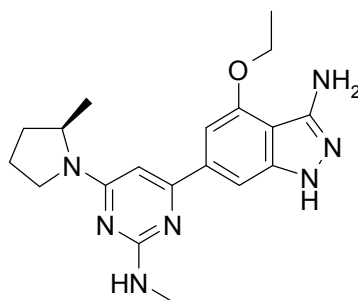
2-(Etiloxi)-6-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo



- 20 Se preparó una solución 1 M de etóxido sódico en EtOH mediante la adición de sodio recién cortado (55 mg, 2,4 mmol) a EtOH enfriado con hielo (2,4 ml). Una porción de esta solución (0,54 ml) se añadió a una solución de 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (161 mg, 0,489 mmol) en etanol (6 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un vial tapado de 10 ml. La mezcla se vertió en agua (15 ml) y se formó un sólido que se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (87 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 356 [M+H]^+$.
- 25

Ejemplo 187

4-(Etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina

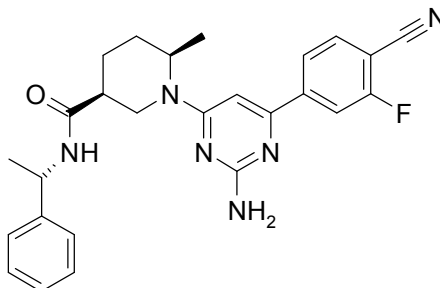


5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron 2-(etiloxi)-6-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (87 mg, 0,245 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,046 ml, 1,469 mmol) e hidrazina anhidra (0,043 ml, 0,245 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó a 100°C durante una noche en un baño de aceite. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color blanco. El análisis por LCMS no mostró más cantidad de material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el compuesto del título (48 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 368 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 2,02 (m, 3H), 2,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 3,56 (m, 1H), 4,12 - 4,24 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 4,99 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,32 - 6,51 (m, 1H), 6,87 - 6,98 (m, H), 7,41 - 7,56 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

10

15

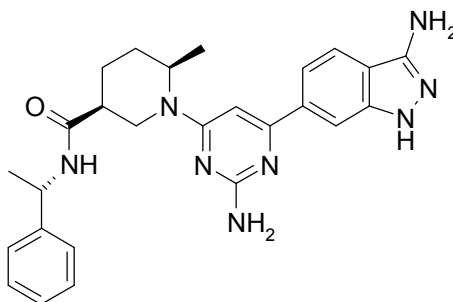
Intermedio 356

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1S)-1-feniletíl]-3-piperidinacarboxamida

20 A una solución de ácido (3S,6R)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió (1S)-1-feniletanamina (58 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recrystalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (186 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 459 [M+H]⁺.

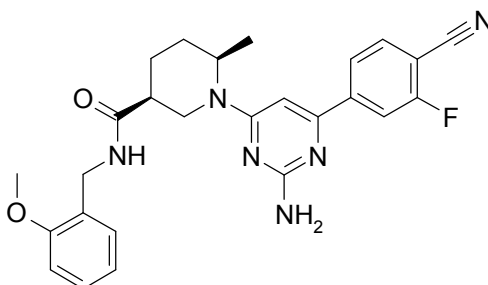
25

Ejemplo 188

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida

5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*S*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida (186 mg, 0,406 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,071 ml, 0,406 mmol) e hidrazina anhidra (0,076 ml, 2,434 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 471 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,14 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,36 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,66 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 4,94 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,56 (dd, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).

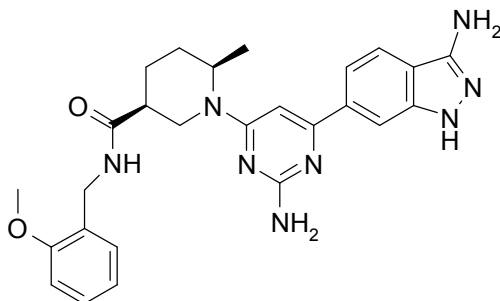
Intermedio 357

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[2-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida

20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-[2-(metiloxi)fenil]metanamina (65,6 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (200 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 189

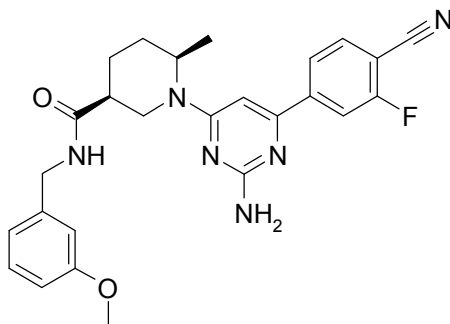
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-{[2-(metiloxi)fenil]metil}-3-piperidinacarboxamida



- 5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-{[2-(metiloxi)fenil]metil}-3-piperidinacarboxamida (200 mg, 0,421 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,074 ml, 0,421 mmol) e hidrazina anhidra (0,08 ml, 2,5 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recrystalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (65 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 487 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,16 (d, *J* = 6,82 Hz, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,71 - 1,95 (m, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,12 - 4,41 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,87 - 7,08 (m, 2H), 7,14 - 7,30 (m, 2H), 7,52 - 7,62 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,24 - 8,38 (m, 1), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 358

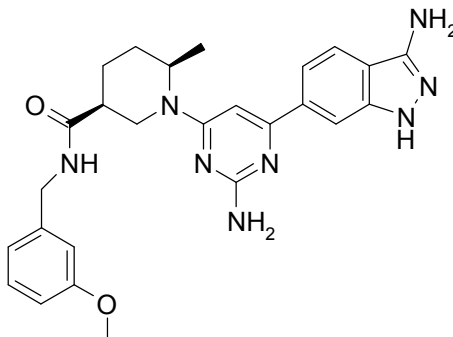
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-3-piperidinacarboxamida



- 20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-[3-(metiloxi)fenil]metanamina (65,6 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recrystalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (186 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 475 [M+H]⁺.

Ejemplo 190

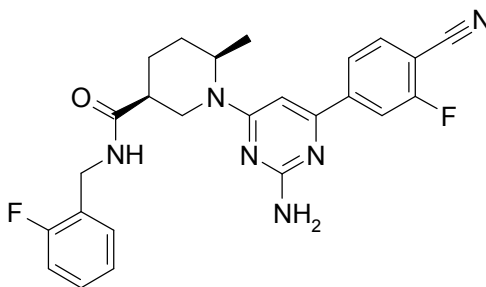
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-3-piperidinacarboxamida



- 5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-{[3-(metiloxi)fenil]metil}-3-piperidinacarboxamida (186 mg, 0,392 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,068 ml, 0,392 mmol) e hidrazina anhidra (0,074 ml, 2,35 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (31 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 487 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,16 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,58 - 1,71 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,86 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,19 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,81 - 6,91 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,48 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

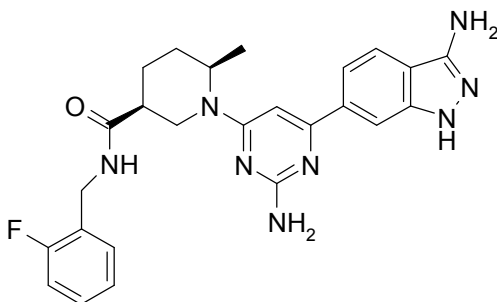
Intermedio 359

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida



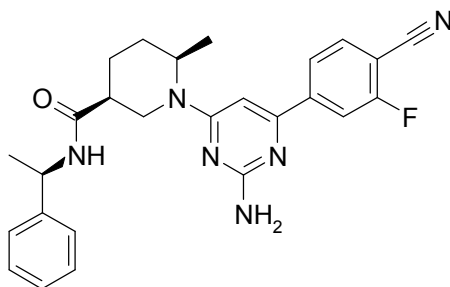
- 20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,17 ml, 0,96 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 1-(2-fluorofenil)metanamina (60 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (189 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 463 [M+H]⁺.

Ejemplo 191

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida

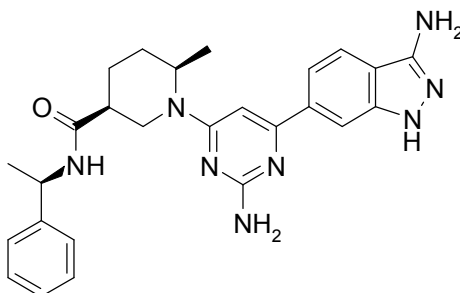
5 En un vial que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-[(2-fluorofenil)metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida (189 mg, 0,409 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,071 ml, 0,409 mmol) e hidrazina anhidra (0,077 ml, 2,452 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (80 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 475 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,76 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 4,22 - 4,47 (m, 3H), 5,38 (s, 2H), 6,08 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,14 - 7,25 (m, 2H), 7,28 - 7,41 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,45 - 8,54 (m, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 360

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida

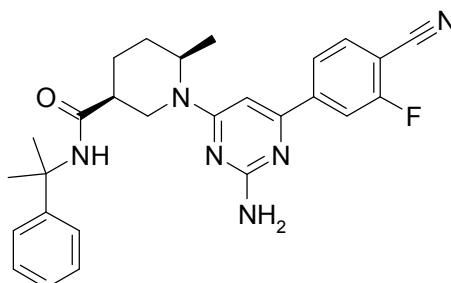
20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió (1*R*)-1-feniletanamina (58 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (188 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 192

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida

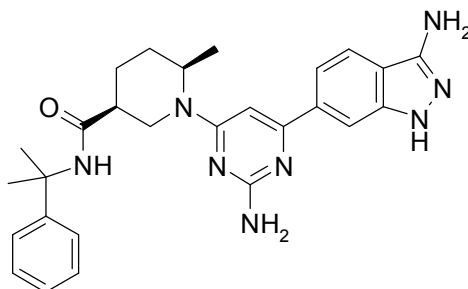
- 5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[(1*R*)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida (188 mg, 0,41 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,072 ml, 0,41 mmol) e hidrazina anhidra (0,077 ml, 2,46 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (78 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 471 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,06 - 1,21 (m, 4H), 1,38 (m, 3H), 1,71 (m, 4H), 2,25 - 2,41 (m, 1H), 2,92 (m, 1H), 4,84 - 5,01 (m, 1H), 5,38 (s, H), 6,09 (s, 2H), 6,59 (s, 1H), 7,12 - 7,40 (m, 6H), 7,53 - 7,62 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).
- 10
- 15

Intermedio 361

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(1-metil-1-feniletil)-3-piperidinacarboxamida

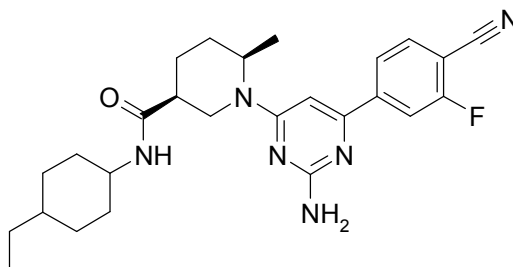
- 20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-fenil-2-propanamina (71 mg, 0,53 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (222 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 473 [M+H]⁺.
- 25

Ejemplo 193

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-3-piperidinacarboxamida

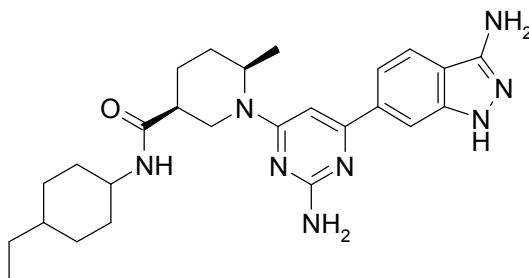
5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(1-metil-1-feniletíl)-3-piperidinacarboxamida (222 mg, 0,47 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,082 ml, 0,47 mmol) e hidrazina anhidra (0,089 ml, 2,82 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (101 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 485 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,11 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,71 (m, 4H), 2,32 - 2,44 (m, 2H), 2,84 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,11 - 7,22 (m, 1H), 7,30 - 7,42 (m, 4H), 7,52 - 7,60 (m, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 362

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(4-etilciclohexil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida

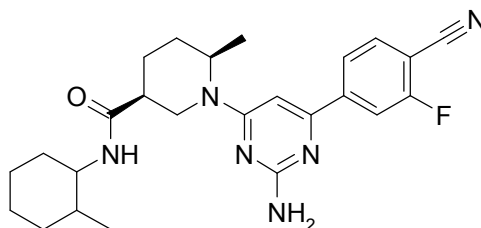
20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 4-etilciclohexanamina (61 mg, 0,48 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (187 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 465 [M+H]⁺.

Ejemplo 194

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-etilciclohexil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida

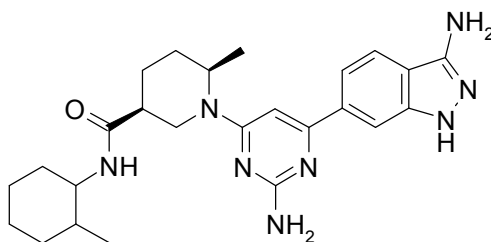
5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-*N*-(4-etilciclohexil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida (187 mg, 0,403 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,070 ml, 0,403 mmol) e hidrazina anhidra (0,076 ml, 2,415 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (50 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 477 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,79 - 1,25 (m, 14H), 1,64 (m, 3H), 1,68 - 1,88 (m, 5H), 2,22 (m, 1H), 2,90 (m, 1H), 3,41 - 3,58 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,57 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,65 - 7,84 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

Intermedio 363

(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

20 A una solución de ácido (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxílico (170 mg, 0,478 mmol) y HATU (218 mg, 0,574 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió base de Hunig (0,167 ml, 0,957 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió 2-metilciclohexanamina (54,2 mg, 0,478 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 horas. El análisis por LCMS mostró que la reacción se había completado. La reacción se vertió en agua y se añadió EtOAc para extraer el producto. El producto permaneció en la capa de EtOAc. La solución de la capa orgánica se concentró y el sólido formado se recristalizó en CH₃CN para producir el compuesto del título (192 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) *m/z* = 451 [M+H]⁺.

Ejemplo 195

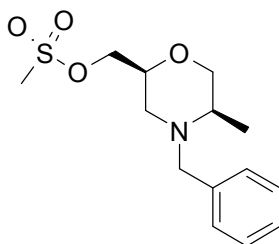
(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida

30 En un tubo de microondas, se añadieron (3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida (192 mg, 0,426 mmol), EtOH (5 ml), base de Hunig (0,074 ml, 0,426 mmol)

e hidrazina anhidra (0,08 ml, 2,56 mmol) y la mezcla en suspensión de color amarillo se calentó durante una noche a 110°C en un baño de aceite. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, había una solución de color amarillo y también se formó una pequeña cantidad de sólido de color negro. El análisis por LCMS mostró principalmente el producto. A la solución se le añadió CH₃OH (5 ml). El sólido de color negro se filtró de la solución de color amarillo. A la solución de color amarillo se le añadió agua (20 ml) y se formó un sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. El sólido se recristalizó en CH₃CN y el sólido se filtró, se lavó con CH₃CN y se secó al vacío para producir el compuesto del título (122 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 463 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,68 - 0,98 (m, 4H), 1,14 (m, 8H), 1,66 (m, 8H), 2,25 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,56 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,51 - 7,65 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,73 (s, H), 7,94 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).

Intermedio 364

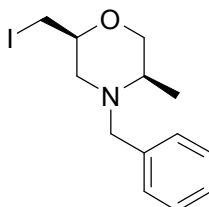
[(2*S*,5*R*)-5-Metil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metil metanosulfonato



A una solución de [(2*S*,5*R*)-5-metil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metanol (5 g, 22,59 mmol) y trietilamina (9,45 ml, 67,8 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a 0°C se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonilo (4,37 ml, 56,5 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) durante 5 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 2,5 horas. Después, la mezcla de reacción se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (8,0 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 300 [M+H]⁺.

20 Intermedio 365

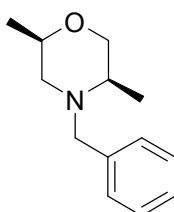
(2*S*,5*R*)-2-(Yodometil)-5-metil-4-(fenilmetil)morfolina



A una solución de [(2*S*,5*R*)-5-metil-4-(fenilmetil)-2-morfolinil]metil metanosulfonato (8,0 g, 26,7 mmol) en acetona (80 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temp. ambiente se le añadió yoduro sódico (20,03 g, 134 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante una noche. La reacción se enfrió y se concentró a presión reducida. Después, al residuo se le añadieron agua (50 ml) y CH₂Cl₂ (60 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂S₂O₃ 1 M (2 x 30 ml) y después con agua (20 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir el producto en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (malla 300-400), eluyendo con Hex/EtOAc (de 2:1 a 3:2) y controlando en yodo produjo el compuesto del título (5,9 g) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 332 [M+H]⁺.

Intermedio 366

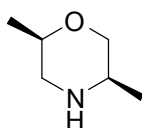
(2*R*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-(fenilmetil)morfolina



5 A una solución de (2*S*,5*R*)-2-(yodometil)-5-metil-4-(fenilmetil)morfolina (5,0 g, 15,10 mmol) en etanol (120 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió Pd/C (1,607 g, 1,510 mmol) en etanol (120 ml). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante 2 horas. Después de que se completara (por LCMS), la mezcla se filtró a través de una capa de celite y el filtrado se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (malla 300-400), eluyendo con petróleo/EtOAc (1:1) para producir el compuesto del título deseado (2,5 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 206 [M+H]^+$. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 7,96-7,93 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 4,69-4,61 (m, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,03-3,97 (m, 1H), 3,73-3,70 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H), 3,48-3,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,27-3,24 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 2,78-2,69 (m, 1H), 1,39-1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,24-1,23 (d, $J = 12,4$ Hz, 3H).

10 Intermedio 367

(2*R*,5*R*)-2,5-dimetilmorfolina

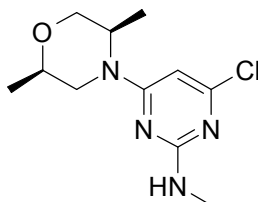


15 A una solución de ((2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-(fenilmetil)morfolina (2,5 g, 12,18 mmol) y ácido clorhídrico (0,740 ml, 24,36 mmol) en etanol (80 ml) agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadió Pd/C (0,648 g, 6,09 mmol). Después, la mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 25°C durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de gel de sílice y el filtrado se concentró a presión reducida para producir el compuesto del título (1,0 g) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 116 [M+H]^+$. 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,14 - 1,14 (d, $J = 5,6$ Hz, 3H), 1,32 - 1,33 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,81 - 2,84 (m, 1H), 2,96 - 2,99 (m, 1H), 3,60 - 3,63 (m, 2H), 3,82 - 3,85 (m, 2H), 9,42 (s a, 1H), 9,96 (s a, 1H).

20

Intermedio 368

4-Cloro-6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina

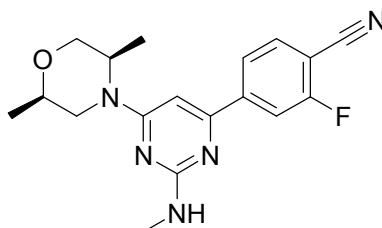


25 A una solución de (2*R*,5*R*)-2,5-dimetilmorfolina (400 mg, 3,47 mmol) y 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (742 mg, 4,17 mmol) en CH_3CN (5 ml) agitada a temperatura ambiente se le añadió base de Hunig (1,213 ml, 6,95 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando un valor inicial normal a 120°C durante 1 hora. Después de enfriar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se añadió a una columna de gel de sílice y se eluyó con Hex/EtOAc (de 10:1 a 3:1). Fracciones recogidas: la primera fracción era el material de partida 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (300 mg) y la segunda fracción era el compuesto del título (460 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 257 [M+H]^+$.

30

Intermedio 369

4-[6-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

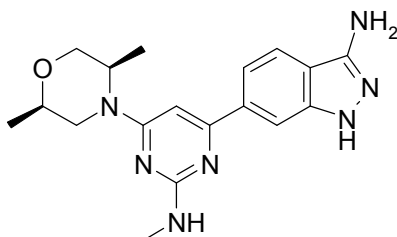


35 A una solución de 4-cloro-6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-morfolinil]-*N*-metil-2-pirimidinamina (430 mg, 1,675 mmol) y 2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo (621 mg, 2,51 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (1,00 ml) en un recipiente de reacción para microondas agitada en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente se le añadieron Na_2CO_3 (355 mg, 3,35 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (194 mg, 0,167 mmol). El recipiente de reacción

se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando un valor inicial normal a 120°C durante 1 hora. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una capa de celite y la torta de filtro se lavó con THF (3 x 30 ml) y CH₃OH (3 x 30 ml). El filtrado se purificó con una columna de gel de sílice (300-400) y se eluyó con Hex/EtOAc (de 2:1 a 1:2) para producir el compuesto del título (315 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

Ejemplo 196

6-[6-[(2*R*,5*R*)-2,5-Dimetil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina



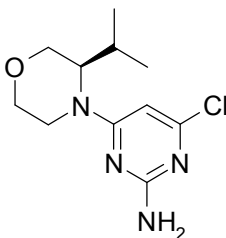
Realización 1: A una solución de 4-[6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (315 mg, 0,923 mmol) en etanol (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina monohidrato (0,647 ml, 18,45 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando un valor inicial por debajo de 120°C durante 1 hora. Después de enfriar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto (300 mg, 0,740 mmol, 80% de rendimiento) se purificó con otra extracción en un experimento posterior. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

Realización 2: A una solución de 4-[6-[(2*R*,5*R*)-2,5-dimetil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (300 mg, 0,879 mmol) en etanol (2,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió hidrazina monohidrato (0,616 ml, 17,58 mmol). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó en un Biotage Initiator usando una temperatura inicial inferior a 120°C durante 1 hora. Después de enfriar la reacción, la mezcla se concentró a presión reducida y después el producto en bruto (250 mg, 0,626 mmol, 71,3% de rendimiento) se purificó con el producto en bruto de la Realización 1 por cromatografía sobre gel de sílice. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

Purificación: Los productos en bruto de la Realización 1 (300 mg, 0,849 mmol) y la Realización 2 (250 mg, 0,707 mmol) se añadieron a una columna de gel de sílice eluyendo con Hex/EtOAc (de 2:1 a 1:1) para producir el compuesto del título (285 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,17 - 1,21 (m, 6H), 2,68 - 2,75 (t, *J* = 10,0 Hz, 1H), 2,84 - 2,85 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 3,49 - 3,54 (m, 1H), 3,64 - 3,68 (dd, *J* = 11,6 Hz, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,75 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,17 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,53 (s a, 1H), 6,56 (s, 1H), 7,60 - 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,71 - 7,73 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

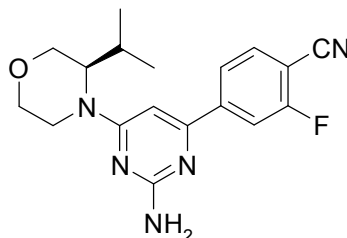
Intermedio 370

4-Cloro-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina



Se cargaron sal HCl de (3*R*)-3-(1-metiletil)morfolina (3,50 g, 21,1 mmol) y 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (3,81 g, 23,2 mmol, 1,1 equiv.) en un tubo de 60 ml que puede cerrarse herméticamente, seguido de la adición de 20 ml de propionitrilo y base de Hunig (11,1 ml, 63,4 mmol, 3 equiv.). El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 110°C en un baño de aceite durante 68 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se repartió entre agua (50 ml) y EtOAc (150 ml). La capa acuosa se extrajo con 100 ml más de EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo espumoso se recogió en CHCl₃ con una pequeña cantidad de EtOAc para dar una suspensión que se filtró. Los sólidos recogidos eran principalmente la 4,6-dicloro-2-pirimidinamina de partida. El filtrado se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 80% en CHCl₃ para producir el compuesto del título (4,36 g) en forma de una espuma vítrea. LC-MS (ES) m/z = 257 [M+H]⁺.

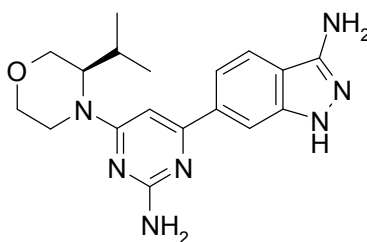
Intermedio 371

4-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

5 Se cargaron 4-cloro-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (350 mg, 1,36 mmol), ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (337 mg, 2,05 mmol, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (57,3 mg, 0,20 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (94 mg, 0,10 mmol, 0,075 equiv.) y K₃PO₄ (492 mg, 2,32 mmol, 1,7 equiv.) en un vial para microondas de 30 ml, seguido de la adición de 5 ml de 1,4-dioxano y 1,6 ml de agua. La mezcla se burbujeó con argón durante 10 minutos, seguido de tapado y calentamiento en un baño de aceite a 100°C durante 20 horas. El análisis por LCMS

10 mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (40 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 80% en CHCl₃ para producir el compuesto del título (359 mg) en forma de una espuma de color blanquecino con un tinte amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 197

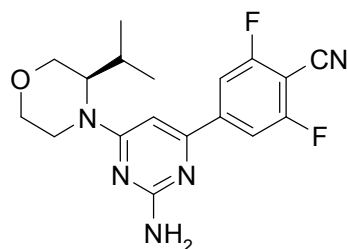
6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina

A una solución de 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (355 mg, 1,04 mmol) en EtOH (10 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2 ml) a temperatura ambiente. La mezcla

20 se calentó en un baño de aceite a 100°C con calentamiento suave a reflujo durante 18 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se aclaró con EtOH (20 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se suspendió en agua (10 ml). La suspensión se sonicó brevemente y se filtró. Los sólidos se lavaron con agua y se secaron al vacío a temperatura ambiente durante 2 horas y después al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas. Estos sólidos se lavaron con hexano (2 x 3 ml), seguido de secado al vacío a 65°C durante 24 horas para dar el compuesto del título (256 mg)

25 en forma de un sólido de color beige. LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,47 - 2,54 (m, 1H), 3,21 - 3,30 (m., 1H), 3,51 - 3,58 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,2, 3,41 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H).

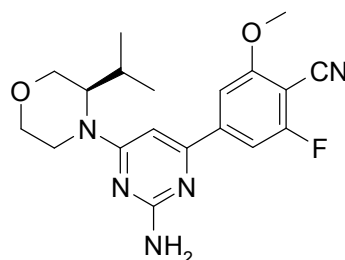
Intermedio 372

30 4-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo

Se cargaron 4-cloro-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-2-pirimidinamina (2,36 g, 9,19 mmol), ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (2,52 g, 13,19 mmol, 1,5 equiv.), triciclohexilfosfina (0,39 g, 1,38 mmol, 0,15 equiv.), Pd₂(dba)₃ (0,63 g, 0,69 mmol, 0,075 equiv.), y K₃PO₄ (3,32 g, 15,63 mmol, 1,7 equiv.) en un matraz de fondo redondo de 250 ml, seguido de la adición de 1,4-dioxano (30 ml) y agua (10 ml). La mezcla se desgasificó y se lavó abundantemente de nuevo con nitrógeno, que se repitió cinco veces. La mezcla se calentó en un baño de aceite a 100°C durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se filtró a través de celite y se aclaró con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc (200 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100%, proporcionando el compuesto del título (2,92 g) en forma de una espuma de color amarillento. LC-MS (ES) m/z = 360 [M+H]⁺.

Intermedio 373

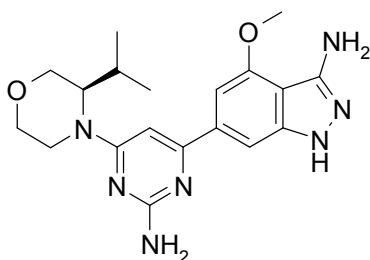
4-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo



Se destiló azeotrópicamente 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (380 mg, 1,06 mmol) con tolueno (2 x 12 ml). El residuo se disolvió en 5 ml de DMF en forma de una solución transparente de color amarillo, a lo que se le añadió en una porción NaOMe (2,30 ml de una solución madre con una concentración de 0,52 mmol/ml, 1,19 mmol, 1,12 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100%, proporcionando el compuesto del título (276 mg) en forma de un residuo oleoso de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 372 [M+H]⁺.

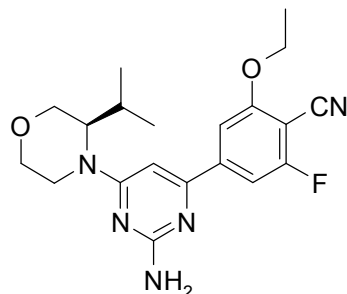
Ejemplo 198

6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina



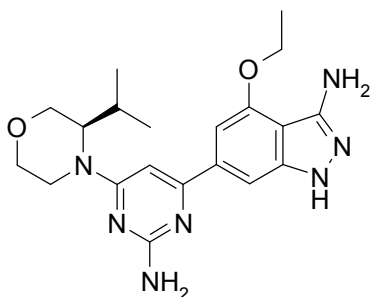
A una solución de 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo (276 mg, 0,74 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo sólido se repartió entre EtOAc (2 x 40 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de 1% de A en CHCl₃ a 75% de A en CHCl₃, donde A era una mezcla 800/80/3200 (v/v/v) de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CHCl₃ y EtOAc, seguido de filtración. El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con EtOH. El residuo se recogió en agua (8 ml) en forma de una suspensión. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 2 ml), seguido de secado al vacío a temperatura ambiente durante 1 hora y después al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas. Los sólidos se lavaron con hexano (2 x 3 ml) y se secaron al vacío a 65°C durante 20 horas para dar el compuesto del título (125 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 384 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 2,45 - 2,55 (m, 1H), 3,20 - 3,30 (m, 1H), 3,48 - 3,60 (m, 2H), 3,93 (dd, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 4,10 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,31 (s, 1H).

Intermedio 374

4-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-(etilo)-6-fluorobenzonitrilo

5 Se destiló azeotrópicamente 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (405 mg, 1,12 mmol) con tolueno (2 x 15 ml). El residuo se disolvió en 5 ml de DMF en forma de una solución transparente de color amarillo, a lo que se le añadió en una porción NaOEt (1,45 ml de una solución madre con una concentración de 0,87 mmol/ml, 1,25 mmol, 1,12 equiv.) a temperatura ambiente. La solución transparente de color naranja claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de EtOAc al 1% en CHCl₃ a EtOAc al 100%, proporcionando el compuesto del título (310 mg) en forma de un residuo sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 199

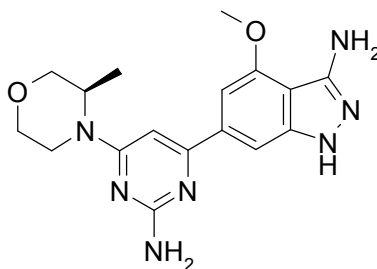
6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etilo)-1*H*-indazol-3-amina

15 A una solución de 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2-(etilo)-6-fluorobenzonitrilo (370 mg, 0,96 mmol) en etanol (10 ml) se le añadió en una porción hidrazina monohidrato (2,0 ml). La mezcla se calentó a 100°C durante 20 horas. El análisis por LCMS mostró la conversión completa. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo sólido se repartió entre EtOAc (2 x 40 ml) y agua (15 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de elución de 1% de A en CHCl₃ a 75% de A en CHCl₃, donde A era una mezcla 800/80/3200 (v/v/v) de CH₃OH/NH₄OH/CHCl₃. Las fracciones recogidas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en CHCl₃ y EtOAc, seguido de filtración. El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con EtOH. El residuo se recogió en agua (8 ml) en forma de una suspensión. Los sólidos se recogieron por filtración y se lavaron con agua (2 x 2 ml), secando al vacío a temperatura ambiente durante 1 hora y después secando al vacío a temperatura ambiente sobre P₂O₅ durante 20 horas. Estos sólidos se lavaron con hexano (2 x 3 ml) y se secaron al vacío a 65°C durante 20 horas para producir el compuesto del título (273 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 398 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,54 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,44 - 2,54 (m, 1H), 3,21 - 3,30 (m, 1H), 3,50 - 3,59 (m, 2H), 3,92 (dd, J = 11,2, 3,4 Hz, 1H), 4,09 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 4,30 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 6,41 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,30 (d, J = 1,0 Hz, 1H).

30

Ejemplo 200

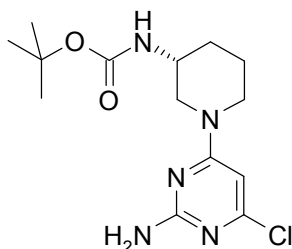
6-{2-Amino-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



5 Se suspendió 4-{2-amino-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (500 mg, 1,509 mmol) en CH₃OH (7 ml) con agitación en un matraz de fondo redondo de 50 ml en una atmósfera de nitrógeno y se añadió una solución de metóxido sódico en metanol (recién preparado a partir de sodio (41,6 mg, 1,811 mmol) y se añadió metanol (3 ml)). La mezcla se agitó a temperatura ambiente controlándola por HPLC. Después de 4 horas, la reacción no cambió y parecía haber finalizado. Como era una suspensión y la solubilidad era deficiente, se añadió DMF (3 ml) para dar una solución transparente de color amarillo. Después de una hora más (5 horas en total), el análisis por HPLC mostró una pequeña progresión, así que la reacción se dejó en agitación durante una noche. El análisis por HPLC indicó la conversión completa. Se añadió ácido acético (5 gotas) para inactivar cualquier metóxido restante y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en etanol (8 ml) y se añadió hidrazina monohidrato (1,464 ml, 30,2 mmol). La mezcla se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno en un baño de aceite a 100°C durante una noche. El análisis por HPLC mostró la conversión completa en el producto. Después de la concentración a sequedad, la purificación por cromatografía sobre gel de sílice (cartucho Analogix SF25-40 g) eluyendo con un gradiente de CHCl₃ a 90:10:1 de CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH dio el compuesto del título (491 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido. LC-MS (ES) m/z = 356 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,18 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 3,11 (td, J = 12,8, 3,7 Hz, 1H), 3,44 (td, J = 11,8, 2,9 Hz, 1H), 3,53 - 3,66 (m, 1H), 3,66 - 3,79 (m, 1H), 3,84 - 4,01 (m, 4H), 4,08 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,42-4,55 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Intermedio 375

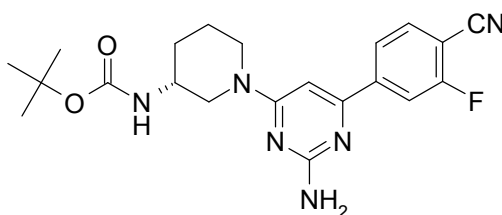
[(3R)-1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo



25 A una mezcla en agitación de (3R)-3-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (10 g, 49,9 mmol) y K₂CO₃ (6,90 g, 49,9 mmol) en etanol (100 ml) se le añadió 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (7,78 g, 47,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. El análisis por LCMS indicó la conversión completa. A la mezcla caliente se le añadió lentamente agua (150 ml), que después se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1:2 de etanol:agua y se secó al vacío a 45°C para producir el compuesto del título (14,98 g) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 328 [M+H]⁺.

30 Intermedio 376

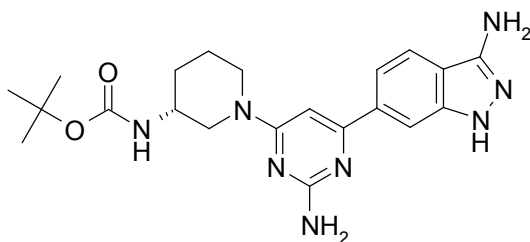
{(3R)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvieron [(3*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (154 mg, 0,470 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (116 mg, 0,705 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 20 ml. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (1,5 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (81 mg, 0,070 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. Después, la reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite de color amarillo se purificó sobre una columna Biotage SNAP (25 g) con un gradiente de EtOAc de 0 a 45% en hexano durante 30 minutos para producir el compuesto del título (140 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 413 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 201

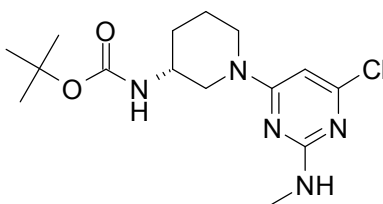
{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió {(3*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (140 mg, 0,339 mmol) en etanol (3 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml. Después, se añadió hidrazina monohidrato (0,499 ml, 10,18 mmol), el vial se cerró herméticamente y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. Después, la reacción se concentró y se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó sobre HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando software Trilution con un Varian Polaris 5u C18(2) 100A. 50 x 30,00 mm 5 micrómetros. Realización de 7,3 minutos (47 ml/min, CH₃CN al 20%/H₂O, de TFA al 0,1% a CH₃CN al 45%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Después, al agua que quedó se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (49 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 425 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,38 (s, 9H), 1,44 (s a, 2H), 1,73 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 1,86 (s a, 1H), 2,86 (s a, 1H), 3,02 (s a, 1H), 4,09 (s a, 1H), 4,26 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,10 (s a, 2H), 6,57 (s, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 377

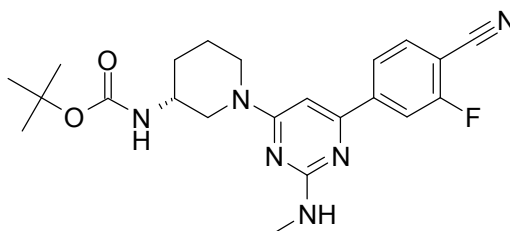
{(3*R*)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



A una mezcla en agitación de (3*R*)-3-piperidinilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (4,8 g, 24,0 mmol) y K₂CO₃ (3,31 g, 24,0 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (4,05 g, 22,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 hora. El análisis por LCMS indicó la conversión completa. A la mezcla caliente se le añadió lentamente agua (50 ml), que después se dejó enfriar a temperatura ambiente con agitación. El producto precipitado se recogió por filtración, se lavó con 1:1 de etanol:agua y se secó al vacío a 45°C para producir el compuesto del título (7,07 g) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

Intermedio 378

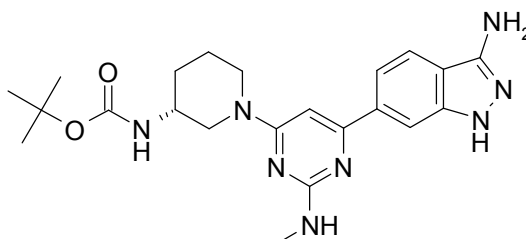
{{(3*R*)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 A {{(3*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (3,0 g, 8,8 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (1,8 g, 10,9 mmol) se les añadieron 1,4-dioxano (50 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y la mezcla resultante se purgó ("desgasificó") con N₂ en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (0,507 g, 0,439 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 95°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua. Precipitó inmediatamente un sólido. La mezcla se sonicó y se filtró para producir un sólido de color amarillo. Este sólido material se recogió en EtOAc (500 ml) y la solución orgánica resultante se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta que quedaron ~10 ml de disolvente. Este líquido se inyectó en una columna de 400 g de SiO₂ y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente: de Hexanos al 100% a EtOAc al 75%/Hexanos) para producir el compuesto del título (3,18 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 202

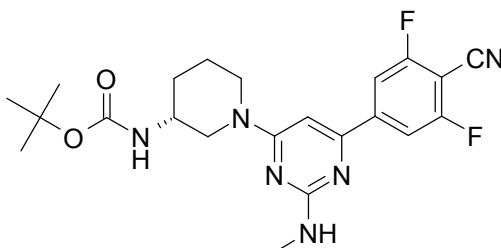
- 15 {{(3*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 20 Se disolvió {{(3*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (162 mg, 0,380 mmol) en etanol (3 ml) en un vial para microondas de 5 ml. Después, se añadió hidrazina monohidrato (0,559 ml, 11,40 mmol) y el vial se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. Después, la reacción se concentró y se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó sobre HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando software Trilution con un Varian Polaris 5u C18(2) 100A. 50 x 30,00 mm 5 micrómetros. realización de 7,3-minutos (47 ml/min, de CH₃CN al 13%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 38%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Después, al agua que quedó se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (110 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 439 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,43 (s, 1H), 7,89 (s a, 1H), 7,61-7,67 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,34 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 7,58 Hz, 1H), 6,49 (s a, 2H), 5,23-5,39 (m, 2H), 4,17 (s a, 1H), 3,99-4,09 (m, 1H), 2,94-3,10 (m, 1H), 2,85 (s a, 1H), 2,77 (d, *J* = 4,39 Hz, 3H), 1,73-1,89 (m, 1H), 1,16-1,73 (m, 1H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,31 (s, 9H).

Intermedio 379

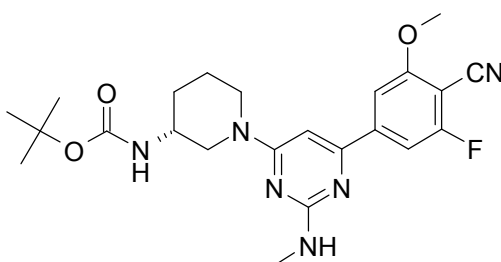
{{(3*R*)-1-[6-(4-Ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvieron {(3*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0,439 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (120 mg, 0,658 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 20 ml. Se añadió NaHCO₃ saturado (1,5 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (76 mg, 0,066 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. El vial se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite de color amarillo se purificó sobre una columna Biotage SNAP 25 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 55% en hexano durante 35 minutos para producir el compuesto del título (130 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 445 [M+H]⁺.

10 Intermedio 380

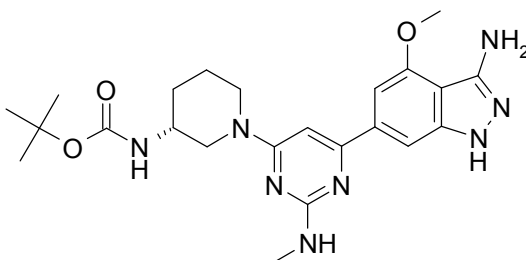
{(3*R*)-1-[6-[4-Ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se preparó una solución de metóxido sódico a partir de 65 mg de sodio disuelto en 2,8 ml de CH₃OH. De esa solución, se añadieron 0,35 ml a una solución pre-disuelta de {(3*R*)-1-[6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (130 mg, 0,292 mmol) en CH₃OH (3 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (118 mg). LC-MS (ES) m/z = 457 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 203

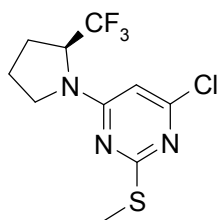
{(3*R*)-1-[6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se disolvió {(3*S*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (180 mg, 0,436 mmol) en etanol (3 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml. Después, se añadió hidrazina monohidrato (0,642 ml, 13,09 mmol), el vial se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. Después, la reacción se concentró y se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando software Trilution con un Varian Polaris 5u C18(2) 100A. 50 x 30,00 mm 5 micrómetros. realización de 7,3-minutos (47 ml/min, de CH₃CN al 13%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 38%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Después, al agua que quedó se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (63 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 469 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,31 (s, 9H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,68-2,88 (m, 4H), 2,89-3,07 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 4,05-4,30 (m, 2H), 4,96 (s a, 2H), 6,49 (s a, 2H), 6,81 - 6,90 (m, 2H), 7,45 (s a, 1H), 11,47 (s, 1H).

Intermedio 381

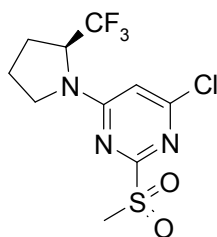
4-Cloro-2-(metiltio)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]pirimidina



5 Se disolvió (2S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (858 mg, 6,17 mmol) en THF (10 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml. La mezcla se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadieron tamices moleculares y se dejó en agitación durante 5 minutos. Se añadió lentamente LiHMDS (6,78 ml, 6,78 mmol) seguido de la adición de 4,6-dicloro-2-(metiltio)pirimidina (1,444 g, 7,40 mmol) y la reacción se agitó a 0°C durante 10 minutos más. Después, se añadió agua (10 ml) seguido de la adición gota a gota de HCl 6 N hasta que el pH fue ácido. Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y la capa orgánica se combinó, se lavó con NaCl saturado, se filtró y se concentró. El aceite en bruto se purificó sobre una columna Biotage 25 g SNAP con un gradiente de EtOAc de 0 a 35% en hexano durante 25 minutos para producir el compuesto del título (1,42 g) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) m/z = 298 [M+H]⁺.

Intermedio 382

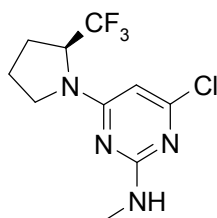
4-Cloro-2-(metilsulfonil)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]pirimidina



15 Una suspensión de 4-cloro-2-(metiltio)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]pirimidina (1,45 g, 4,87 mmol) en CH₃OH (15 ml) se enfrió en un baño de hielo y se trató lentamente con una solución premezclada de oxone (3,89 g, 6,33 mmol) en agua (5 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (20 ml) seguido de NaHCO₃ saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (1,55 g) en forma de un aceite amarillento. LC-MS (ES) m/z = 330 [M+H]⁺.

Intermedio 383

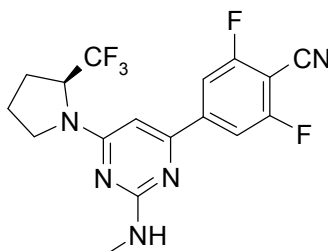
4-Cloro-N-metil-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina



25 La 4-cloro-2-(metilsulfonil)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]pirimidina en bruto (1,09 g, 3,31 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (30 ml), se añadieron base de Hunig (2,88 ml, 16,53 mmol) y metilamina (6,61 ml, 13,22 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió más cantidad de metilamina (2 ml). La reacción se concentró, después se diluyó con 30 ml de EtOAc y se lavó con HCl 0,1 N (30 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación en una columna Biotage 25 g SNAP con un gradiente de EtOAc de 0 a 50% en hexano durante 35 minutos produjo el compuesto del título (760 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) m/z = 281 [M+H]⁺.

Intermedio 384

2,6-Difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo

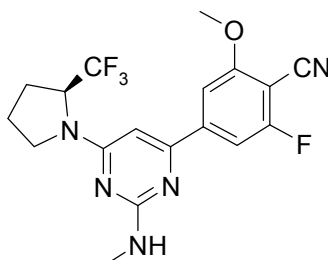


5 Se disolvieron 4-cloro-N-metil-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina (600 mg, 2,138 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (587 mg, 3,21 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 20 ml. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (371 mg, 0,321 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. Después, el vial de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite de color amarillo se purificó en una columna Biotage SNAP 50 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 35% en hexano durante 30 minutos para aislar el compuesto del título (452 mg). LC-MS (ES) m/z = 384 [M+H]⁺.

10

Intermedio 385

2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-6-(metiloxi)benzonitrilo

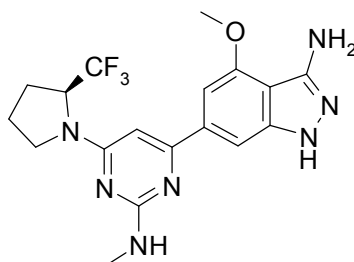


15 Se preparó una solución de metóxido sódico a partir de 65 mg de sodio disuelto en 2,8 ml de CH₃OH. De esta solución, se añadieron 0,4 ml a una solución prediseñada de 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (127 mg, 0,331 mmol) en CH₃OH (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, después se diluyó con agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (131 mg). LC-MS (ES) m/z = 396 [M+H]⁺.

20

Ejemplo 204

6-{2-(Metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina

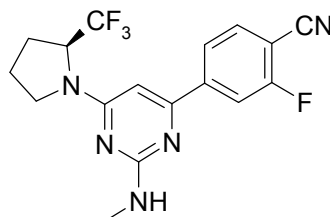


25 Se disolvió 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-6-(metiloxi)benzonitrilo (131 mg, 0,331 mmol) en etanol (3 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml. Se añadió hidrazina monohidrato (0,487 ml, 9,94 mmol), el vial se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó en HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando software Trilution con un Sunfire 5u C18(2) 100A. 50 x 30,00 mm 5 micrómetros. realización de 7,3-minutos

(47 ml/min, de CH₃CN al 18%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 43%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedó se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (74 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 408 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,95 - 2,03 (m, 2H), 2,05 (s a, 2H), 2,77 (d, *J* = 3,3 Hz, 3H) 3,47 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H) 3,62 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,98 (s a, 2H), 5,08 (s a, 1H), 6,39 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 6,88 (s a, 1H), 7,43 (s a, 1H), 11,50 (s a, 1H).

Intermedio 386

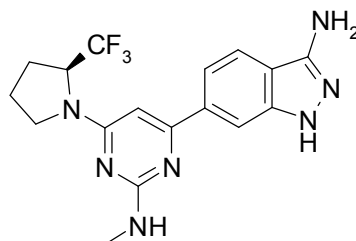
10 2-Fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo



Se disolvieron 4-cloro-*N*-metil-6-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-2-pirimidinamina (110 mg, 0,392 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (97 mg, 0,588 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 20 ml. Se añadió una solución saturada de NaHCO₃ (5 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(PH₃P)₄ (371 mg, 0,321 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. Después, el vial de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Después, los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, el aceite de color amarillo se purificó sobre una columna Biotage SNAP 10 g con un gradiente de EtOAc de 0 a 35% en hexano durante 30 minutos para producir el compuesto del título (167 mg). LC-MS (ES) m/z = 366 [M+H]⁺.

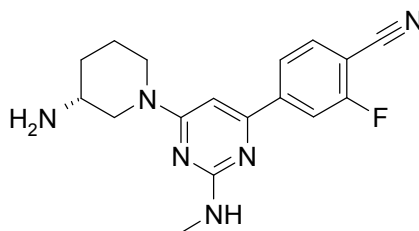
Ejemplo 205

6-{2-(Metilamino)-6-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina



Se disolvió 2-fluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(2*S*)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (166 mg, 0,454 mmol) en etanol (3 ml) en un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml. Se añadió hidrazina monohidrato (0,668 ml, 13,63 mmol), el vial se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó en HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando software Trilution con a Sunfire 5u C18(2) 100A. 50 x 30,00 mm 5 micrómetros. realización de 7,3-minutos (47 ml/min, de CH₃CN al 1%/H₂O, TFA al 0,1% a CH₃CN al 42%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedó se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (91 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 377 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2,01 - 2,22 (m, 4H), 2,85 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 3,48 - 3,61 (m, 1H), 3,68 (dt, *J* = 10,1, 5,1 Hz, 1H), 5,14 (t, 1H), 5,40 (s a, 2H), 6,50 (s a, 1H), 6,68 (s a, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,97 (s a, 1H), 11,54 (s, 1H).

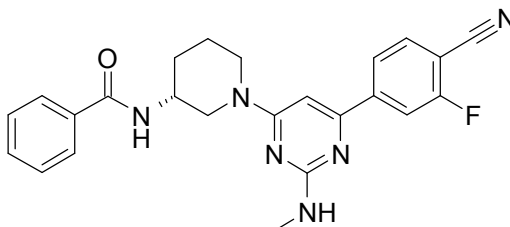
Intermedio 387

4-[6-[(3*R*)-3-Amino-1-piperidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo

- 5 A {(3*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (0,544 g, 1,28 mmol) se le añadió HCl en dioxano (4 ml, 16,00 mmol) a temperatura ambiente con agitación. Se formó inmediatamente un precipitado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y después se concentró a sequedad para producir una sal HCl del compuesto del título (0,539 g) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 327 [M+H]^+$.

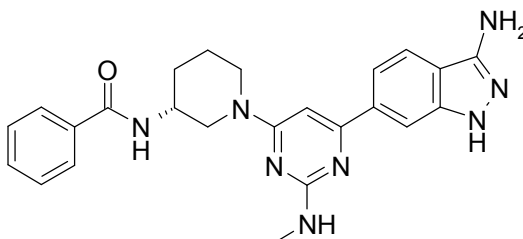
Intermedio 388

- 10 *N*-{(3*R*)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida



- 15 A ácido benzoico (30,6 mg, 0,250 mmol) en DMF (2 ml) se le añadió HATU (105 mg, 0,275 mmol) seguido de base de Hunig (0,18 ml, 1,00 mmol). Después de 15 minutos, se añadió 4-[6-[(3*R*)-3-amino-1-piperidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,250 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (~10 ml) y precipitó un sólido. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con agua y se secó al aire para producir el compuesto del título en bruto (83 mg) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 431 [M+H]^+$.

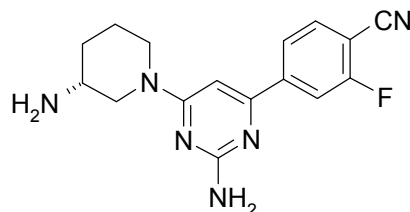
Ejemplo 206

N-{(3*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida

- 20 A *N*-{(3*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida (83 mg, 0,19 mmol) en etanol (2 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml, 10,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La solución se vertió en agua (~50 ml) y se formó un precipitado. La mezcla acuosa se filtró y el sólido se lavó adicionalmente con agua. El material se secó al vacío durante una noche a 45°C para producir el compuesto del título (52 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 443 [M+H]^+$. $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 1,43 - 1,60 (m, 1H), 1,61 - 1,75 (m, 1H), 1,76 - 1,89 (m, 1H), 1,92 - 2,05 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,91 - 3,10 (m, 2H), 3,83 - 3,98 (m, 1H), 4,24 - 4,57 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,45 - 6,58 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,50 - 7,56 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,34$ Hz, 1H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,98 (s a, 1H), 8,37 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 11,50 (s, 1H).

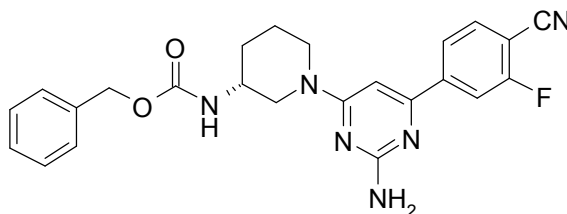
30

Intermedio 389

4-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-amino-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

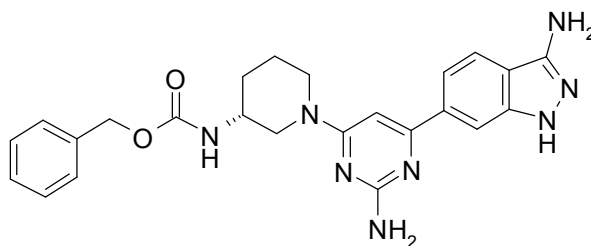
5 A {(3*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,02 g, 2,473 mmol) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (6,18 ml, 24,73 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después, la reacción se concentró para producir una sal HCl del compuesto del título (1,03 g) en forma de un sólido de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 313$ $[M+H]^+$.

Intermedio 390

{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo

10 A 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-amino-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (125 mg, 0,324 mmol) en THF (4 ml) y NaHCO₃ saturado (2 ml) se le añadió cloridocarbonato de fenilmetilo (0,055 ml, 0,389 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 1 0 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄,
15 se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (155 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 447$ $[M+H]^+$.

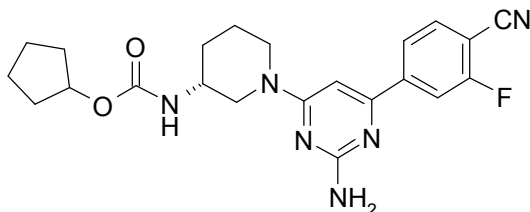
Ejemplo 207

{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo

20 En un tubo que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron {(3*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo (155 mg, 0,347 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,511 ml, 10,41 mmol). La mezcla se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, de 50 X 30,00 mm 5
25 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 35%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado, después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (32 mg) en
30 forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 459$ $[M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,47 (s a, 2H), 1,71 - 1,78 (m, 1H), 1,87 - 1,94 (m, 1H), 2,92 (s a, 1H), 3,06 (s a, 1H), 3,40 - 3,48 (m, 1H), 4,12 (s a, 1H), 4,31 (s a, 1H), 4,96 - 5,08 (m, 2H), 5,40 (s a, 2H), 6,19 (s a, 2H), 6,61 (s, 1H), 7,29 - 7,37 (m, 5H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 11,55 (s a, 1H).

Intermedio 391

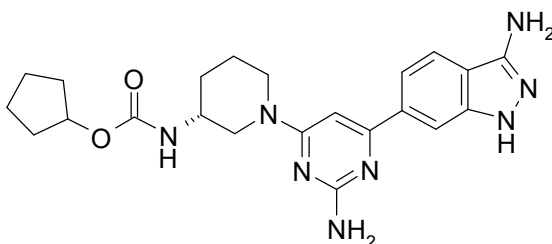
{{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclopentilo



- 5 Una solución premezclada de ciclopentanol (33,5 mg, 0,389 mmol) y base de Hunig (57 μ l) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió lentamente a una solución de trifosgeno (38,5 mg, 0,130 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), y la solución resultante se agitó durante 1 hora. Una solución premezclada de 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-amino-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (125 mg, 0,324 mmol) y base de Hunig (226 μ l) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, después se cargó en una columna Biotage SNAP de 10 g y se purificó con un gradiente de EtOAc al 0 a 55% en hexano durante 25 min. LC-MS (ES)
- 10 $m/z = 425$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 208

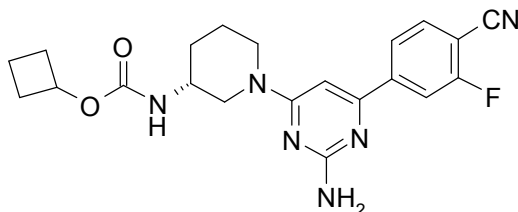
{{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclopentilo



- 15 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron {{(3*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclopentilo (58 mg, 0,137 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,201 ml, 4,10 mmol) y la mezcla resultante se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH_3CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH_3CN al 35%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH_3CN . Al agua que quedaba se le añadió NaHCO_3 saturado, después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 437$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,40 - 1,63 (m, 8H), 1,70 - 1,82 (m, 3H), 1,85 - 1,92 (m, 1H), 2,83 - 2,93 (m, 1H), 3,05 (s a, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,25 (s a, 1H), 4,94 - 5,01 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s a, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).
- 20
- 25

Intermedio 392

{{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclobutilo

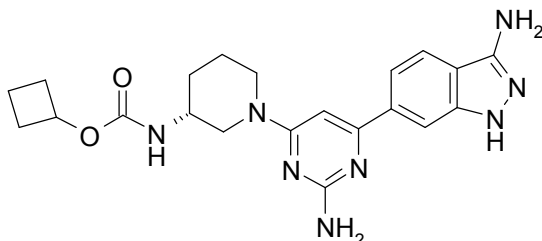


- 30 Una solución premezclada de ciclobutanol (30,5 μ l, 0,389 mmol) y base de Hunig (57 μ l) en CH_2Cl_2 (1 ml) se añadió lentamente a una solución de trifosgeno (38,5 mg, 0,130 mmol) en CH_2Cl_2 (1 ml), y la solución resultante se agitó durante 1 hora. Una solución premezclada de 4-{2-amino-6-[(3*R*)-3-amino-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (125 mg, 0,324 mmol) y base de Hunig (226 μ l) en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió y la mezcla de reacción

se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, después se cargó en una columna Biotage SNAP de 10 g y se purificó con un gradiente de EtOAc al 0 a 55% en hexano durante 25 min. LC-MS (ES) $m/z = 411 [M+H]^+$.

Ejemplo 209

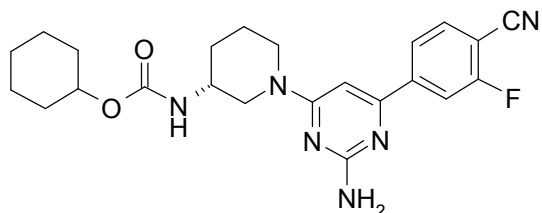
5 $\{(3R)\text{-}1\text{-}[2\text{-Amino-}6\text{-}(3\text{-amino-}1H\text{-indazol-}6\text{-il})\text{-}4\text{-pirimidinil}]\text{-}3\text{-piperidinil}\}$ carbamato de ciclobutilo



En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron $\{(3R)\text{-}1\text{-}[2\text{-amino-}6\text{-}(4\text{-ciano-}3\text{-fluorofenil})\text{-}4\text{-pirimidinil}]\text{-}3\text{-piperidinil}\}$ carbamato de ciclobutilo (49 mg, 0,119 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,176 ml, 3,58 mmol) y la mezcla resultante se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, y después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 35%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado, y la mezcla acuosa resultante se extrajo después con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (26 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 423 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,41 - 1,56 (m, 3H), 1,63 - 1,77 (m, 2H), 1,83 - 2,00 (m, 3H), 2,12 - 2,26 (m, 2H), 2,87 (s a, 1H), 3,03 (s a, 1H), 4,08 - 4,16 (m, 1H), 4,26 (s a, 1H), 4,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,06 - 6,13 (m, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 393

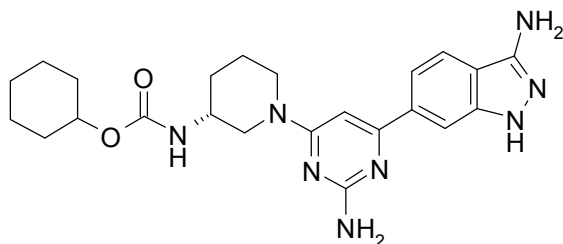
$\{(3R)\text{-}1\text{-}[2\text{-Amino-}6\text{-}(4\text{-ciano-}3\text{-fluorofenil})\text{-}4\text{-pirimidinil}]\text{-}3\text{-piperidinil}\}$ carbamato de ciclohexilo



Una solución premezclada de ciclohexanol (40,7 μ l, 0,389 mmol) y base de Hunig (57 μ l) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió lentamente a una solución de trifosgeno (38,5 mg, 0,130 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución premezclada de 4- $\{(3R)\text{-}1\text{-}[2\text{-amino-}6\text{-}[(3R)\text{-}3\text{-amino-}1\text{-piperidinil}]\text{-}4\text{-pirimidinil}]\text{-}2\text{-fluorobenzonitrilo}\}$ (125 mg, 0,324 mmol) y base de Hunig (226 μ l) en CH₂Cl₂ (5 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, y después se cargó en una columna Biotage SNAP de 10 g y se purificó con un gradiente de EtOAc al 0 a 55% en hexano durante 25 minutos para producir el compuesto del título (45 mg) en forma de un aceite de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 439 [M+H]^+$.

Ejemplo 210

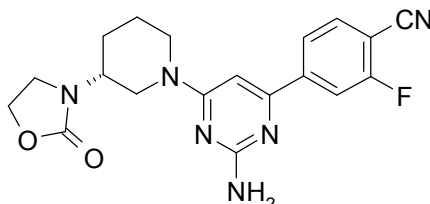
{{(3R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclohexilo



5 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron {{(3R)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclohexilo (45 mg, 0,103 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,151 ml, 3,08 mmol) y la mezcla resultante se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm
10 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 35%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron, y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (22 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 451 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1,09 - 1,18 (m, 1H), 1,18 - 1,33 (m, 5H), 1,46 (s a, 3H), 1,53 - 1,92 (m, 7H), 2,95 (s a, 1H), 3,13 (s a, 1H), 4,00 - 4,08 (m, 1H), 4,48 (s a, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s a, 2H), 6,55 (s, 1H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 394

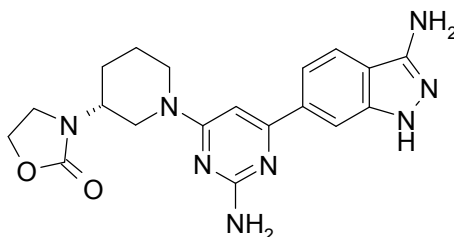
4-{2-amino-6-[(3R)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



20 En un vial de 40 ml se añadió 4-{2-amino-6-[(3R)-3-amino-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (100 mg, 0,260 mmol) seguido de THF (3 ml) y NaHCO₃ saturado (1,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió cloridocarbonato de 2-cloroetilo (0,032 ml, 0,311 mmol) y la mezcla de reacción se tapó y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El sólido de color amarillo claro resultante (114 mg) se disolvió en DMF (3,00 ml), y después se añadió Cs₂CO₃ (127 mg, 0,389 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no se completó. Se añadieron 0,5 equiv. más de Cs₂CO₃ y la mezcla de reacción continuó en agitación a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se completó y después se diluyó con 10 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título en bruto (83 mg). LC-MS (ES) m/z = 383 [M+H]⁺.

Ejemplo 211

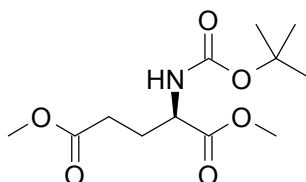
3-{{(3R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}-1,3-oxazolidin-2-ona



En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron 4-{2-amino-6-[(3R)-3-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (83 mg, 0,217 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,319 ml, 6,51 mmol). El vial de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 25%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (5 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (37 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 395 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,45 - 1,58 (m, 1H), 1,68 - 1,89 (m, 3H), 2,82 (t, J = 11,6 Hz, 1H), 2,99 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,54 (ddd, J = 11,1, 7,0, 4,2 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 9,6, 8,6 Hz, 2H), 4,29 (td, J = 8,0, 2,2 Hz, 2H), 4,40 (dd, 2 H), 5,38 (s, 2H), 6,14 (s a, 2H), 6,63 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

15 Intermedio 395

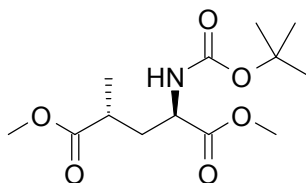
N-{[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}-D-glutamato de dimetilo



En un matraz RB de 20 ml se disolvió D-glutamato de dimetilo (25 g, 118 mmol) con CH₃OH (150 ml). Se añadió trietilamina (36,2 ml, 260 mmol) seguido de Boc₂O (33,5 g, 154 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se concentró y después se disolvió en 200 ml de CH₂Cl₂. La solución orgánica resultante se lavó con HCl 1 N (2 x 50 ml), NaCl saturado, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación se realizó en una columna Biotage SNAP de 350 g con un gradiente de EtOAc al 0 a 35% y Hexano durante 35 minutos para aislar el compuesto del título (30,7 g) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,38 (s, 9H), 1,79 (ddd, J = 14,5, 8,8, 6,1 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 13,4 Hz, 1H), 2,33 - 2,43 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,00 (dd, J = 9,4, 7,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

25 Intermedio 396

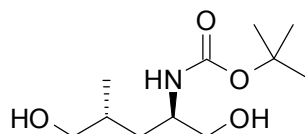
(4R)-*N*-{[(1,1-Dimetiletil)oxi]carbonil}-4-metil-D-glutamato de dimetilo



En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió *N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-D-glutamato de dimetilo (4 g, 14,53 mmol) y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -78°C. Por canulación, se añadió gota a gota LiHMDS 1 M en THF (30,5 ml, 30,5 mmol). Después de la adición la mezcla se dejó agitar a -78°C durante 0,5 horas. Después, se añadió yoduro de metilo (1,817 ml, 29,1 mmol) tan rápido como fue posible, y la solución se agitó a -78°C durante 4,5 horas. La reacción se interrumpió después con una solución 1 N de HCl (40 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para dar un aceite de color rojo ambarino. El aceite después se purificó en una columna Biotage SNAP de 50 g con un gradiente de EtOAc al 0 a 35% en hexano durante 35 minutos. Las fracciones con producto se combinaron para aislar el compuesto del título (1,37 g) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,08 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (s, 9H), 1,71 (ddd, J = 13,6, 8,3, 5,1 Hz, 1H), 1,94 (ddd, J = 13,9, 10,1, 6,1 Hz, 1H), 2,43 - 2,49 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 4,01 (ddd, J = 9,9, 8,4, 5,2 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

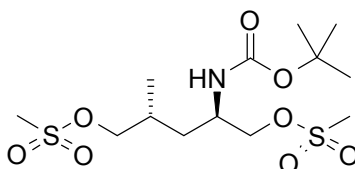
40

Intermedio 397

[(1*R*,3*R*)-4-Hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

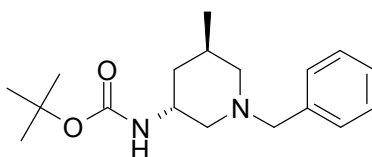
5 A una solución de (4*R*)-*N*-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-4-metil-D-glutamato de dimetilo (1,79 g, 6,19 mmol) en etanol (15 ml) y THF (15 ml) enfriada en un baño de hielo, se le añadió borohidruro sódico (1,873 g, 49,5 mmol) en porciones. La mezcla blanca turbia se agitó durante 0,5 horas en un baño de hielo y después se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 10% de Na₂CO₃ para interrumpir la reacción, pero la solución era demasiado espesa y se añadieron 20 ml más de agua. La suspensión blanca se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (1,56 g) en forma de un aceite transparente. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,82 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,31 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 1,37 (s, 9H), 1,49 - 1,60 (m, 1H), 3,09 - 3,33 (m, 4H), 3,45 (td, *J* = 7,0, 5,1 Hz, 2H), 4,37 (dt, *J* = 9,2, 5,2 Hz, 1H), 4,56 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H).

Intermedio 398

15 Metanosulfonato de (2*R*,4*R*)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-4-metil-5-[(metilsulfonil)oxi]pentilo

20 Se disolvió [(1*R*,3*R*)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,56 g, 6,69 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) en un matraz de fondo redondo de 250 ml tapado con un tapón de goma. El matraz de reacción se cargó con N₂ y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (3,73 ml, 26,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de cloruro de metanosulfonilo (1,563 ml, 20,06 mmol). Después de la adición, la reacción se dejó en agitación a 0°C durante 1 hora. La reacción después se diluyó con CH₂Cl₂ (30 ml) y se lavó con NaHCO₃ saturado (30 ml) y después con agua, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (2,61 g). LC-MS (ES) *m/z* = 390 [M+H]⁺.

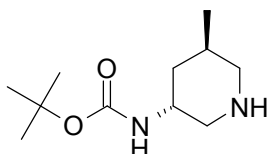
Intermedio 399

25 [(3*R*,5*R*)-5-Metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

30 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 10 ml se añadió metanosulfonato de (2*R*,4*R*)-2-({[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-4-metil-5-[(metilsulfonil)oxi]pentilo (1,05 g, 2,70 mmol) seguido de bencilamina (5,88 ml, 53,9 mmol) y la reacción se tapó y se calentó a 70°C durante 24 horas. La reacción se dejó enfriar, y después se transfirió en una solución de NaOH 1 N (20 ml). La mezcla oleosa resultante se extrajo después con Hexano (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con una solución saturada de NaCl, y después se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Se realizó la purificación en una columna Biotage SNAP de 20 g con un gradiente de EtOAc al 0 a 20% en hexano durante 20 minutos para producir el compuesto del título (452 mg) en forma de un aceite transparente. LC-MS (ES) *m/z* = 305 [M+H]⁺.

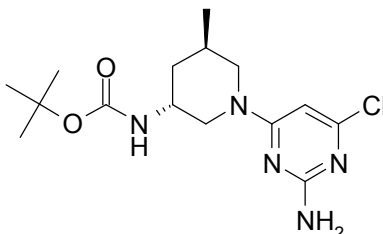
35

Intermedio 400

[(3*R*,5*R*)-5-Metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

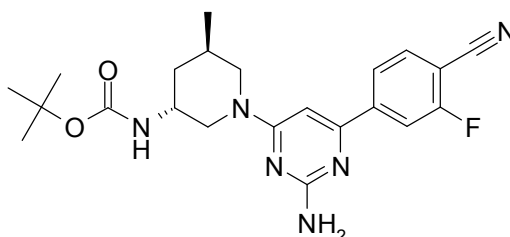
5 En un frasco agitador Parr se añadió Pd/C (316 mg, 0,148 mmol, tipo Degussa) seguido de una solución premezclada de [(3*R*,5*R*)-5-metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (452 mg, 1,485 mmol) en etanol (20 ml). El frasco agitador Parr se puso después en la instalación de vibración, se lavó abundantemente con N₂, y después se presurizó con hidrógeno hasta 0,21 MPa (30 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró sobre un filtro de jeringa y se concentró para aislar el compuesto del título en bruto (310 mg). LC-MS (ES) m/z = 215 [M+H]⁺.

10 Intermedio 401

[(3*R*,5*R*)-1-(2-Amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

15 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 20 ml se disolvió [(3*R*,5*R*)-5-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (517 mg, 2,412 mmol) en etanol (10 ml). Después, se añadieron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (593 mg, 3,62 mmol) y trietilamina (0,672 ml, 4,82 mmol) y la mezcla se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. Después, la reacción se concentró y se cargó en una columna Biotage SNAP de 25 g y se purificó con un gradiente de EtOAc al 0 a 70% en hexano durante 30 minutos para producir el compuesto del título (720 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 342 [M+H]⁺.

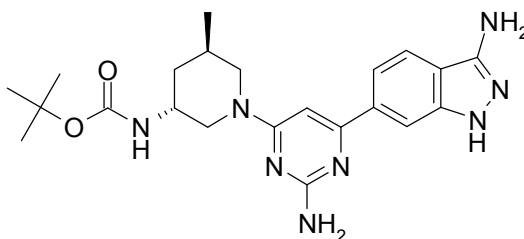
Intermedio 402

20 {(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

25 Una mezcla de [(3*R*,5*R*)-5-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,47 mmol) y 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (77 mg, 0,47 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (3 ml) se agitó durante 3 horas a 80°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (115 mg, 0,70 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla resultante durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (54 mg, 0,047 mmol), el tubo volvió a cerrarse 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. El sólido resultante se recogió en EtOAc y se filtró. El filtrado orgánico resultante se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró hasta que quedaban ~5 ml de disolvente. Este líquido se inyectó en una columna de SiO₂ de 30 40 g y se purificó por cromatografía ultrarrápida (gradiente: 100% Hexanos hasta EtOAc al 75%/Hexanos) para producir el compuesto del título (135 mg) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 427 [M+H]⁺.

Ejemplo 212

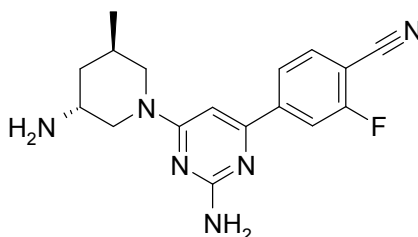
{{(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



5 A {{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (135 mg, 0,317 mmol) en etanol (5 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,5 ml, 10,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se formó un precipitado. Se añadió agua (~5 ml) y la mezcla se filtró. El material sólido blanquecino se lavó con agua (2 x 20 ml). Se añadió EtOAc (~ 25 ml) al filtro y la mezcla se agitó en un intento de disolver todo el material. La mezcla se filtró, y el proceso se repitió 2 veces más. Los filtrados combinados se
10 secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (75 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 439 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 9H), 1,37 - 1,52 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,93 - 2,07 (m, 1H), 2,83 (s a, 1H), 3,38 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,89 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,04 (s a, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,82 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 11,49 (s, 1H).

15 Intermedio 403

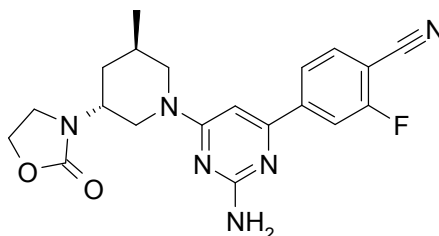
4-{2-Amino-6-[(3*R*,5*R*)-3-amino-5-metil-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo



20 A {{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (127 mg, 0,298 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (0,074 ml, 0,298 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró para producir la sal bis HCl del compuesto del título (164 mg) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 327 [M+H]⁺.

Intermedio 404

4-{2-Amino-6-[(3*R*,5*R*)-3-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo

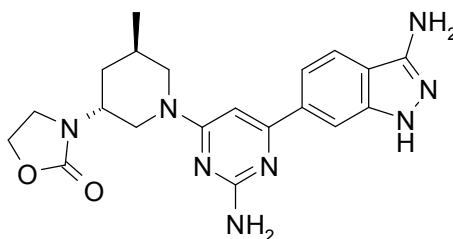


25 En un vial de 40 ml se añadió 4-{2-amino-6-[(3*R*,5*R*)-3-amino-5-metil-1-piperidinil]-4-pirimidinil}-2-fluorobenzonitrilo (164 mg, 0,411 mmol) seguido de THF (5 ml) y NaHCO₃ saturado (2,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos. Después, se añadió cloridocarbonato de 2-cloroetilo (0,051 ml, 0,493 mmol) y la mezcla se tapó después y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción después se diluyó con 5 ml de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y
30 se concentró para producir 101 mg de un sólido de color amarillo claro. La purificación en una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc al 0 a 65% en hexano durante 35 minutos produjo 101 mg del aceite en bruto. El aceite se disolvió en DMF (5,00 ml), y después se añadió Cs₂CO₃ (268 mg, 0,821 mmol). La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción no se completó. Se añadieron 0,5 equiv. más de Cs_2CO_3 y la reacción se continuó agitando a temperatura ambiente. Después de 5 horas, la reacción se completó. La reacción se diluyó con 10 ml de agua, y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl saturado, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron para aislar el compuesto del título en bruto (96 mg). LC-MS (ES) $m/z = 397$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 213

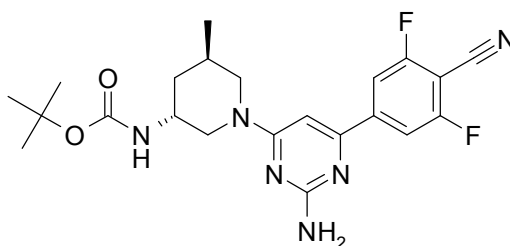
3- $\{(3R,5R)\}$ -1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]-1,3-oxazolidin-2-ona



En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron 4- $\{(2\text{-amino-6-}[(3R,5R)\text{-3-metil-5-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-1-piperidinil]-4-pirimidinil)\}$ -2-fluorobenzonitrilo (96 mg, 0,242 mmol) y etanol (10 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,356 ml, 7,27 mmol). El vial de reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH_3CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH_3CN al 25%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH_3CN . El agua que quedaba se liofilizó, y el sólido obtenido se disolvió después en 2 ml de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}$ 9:1 y después se cargó en una columna Biotage SNAP de 10 g. El producto se eluyó después de la columna con un gradiente de 0 a 100% de $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{CH}_3\text{OH}:\text{NH}_4\text{OH}$ 95:5:1 en CH_2Cl_2 durante 25 minutos. Las fracciones del producto se combinaron, se concentraron, y después se transfirieron a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (55 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 409$ $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 1,51 - 1,59 (m, 1 H), 1,96 (ddd, $J = 12,8, 8,1, 4,4$ Hz, 1H), 2,00 - 2,07 (m, 1H), 3,36 - 3,45 (m, 1H), 3,50 - 3,72 (m, 4H), 3,80 - 3,87 (m, 1H), 3,89 - 3,98 (m, 1H), 4,18 - 4,26 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 6,11 (s, 2H), 6,64 (s, 1H), 7,58 (dd, $J = 8,6, 1,3$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

25 Intermedio 405

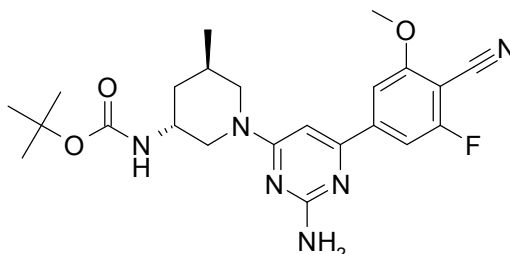
$\{(3R,5R)\}$ -1-[2-Amino-6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se disolvieron $\{(3R,5R)\}$ -1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (100 mg, 0,293 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (80 mg, 0,439 mmol) con 1,4-dioxano (4 ml). Se añadió NaHCO_3 saturado (2 ml) y se burbujeó gas N_2 a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (33,8 mg, 0,029 mmol) y se burbujeó gas N_2 a través de la mezcla durante 5 minutos más. La reacción se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Mg_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El aceite de color pardo después se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g en un gradiente de EtOAc al 0 a 45% en hexano para producir el compuesto del título (128 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) $m/z = 445$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Intermedio 406

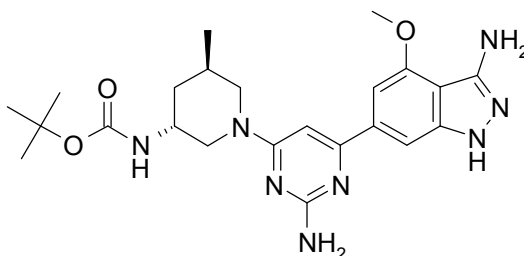
((3*R*,5*R*)-1-{2-Amino-6-[4-ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Se preparó una solución de metóxido sódico a partir de 50 mg de sodio metálico disuelto en 2,1 ml de CH₃OH anhidro. A partir de esta solución se añadieron 0,32 ml a una solución predisuelta de ((3*R*,5*R*)-1-{2-amino-6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (120 mg, 0,270 mmol) en CH₃OH (2 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se concentró, después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (168 mg). LC-MS (ES) m/z = 457 [M+H]⁺.
- 10

Ejemplo 214

((3*R*,5*R*)-1-{2-Amino-6-[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

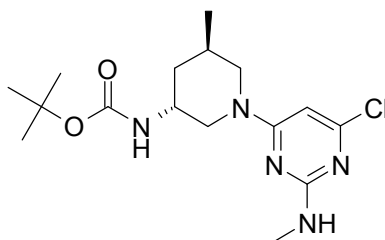


- 15 En un tubo que puede cerrarse herméticamente se añadieron ((3*R*,5*R*)-1-{2-amino-6-[4-ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (168 mg, 0,368 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,541 ml, 11,04 mmol). Después, la solución se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, 15%CH₃CN/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 40%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron, y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado. Después, se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (60 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 469 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,29 (s a, 9H), 1,47 (d, *J* = 12,88 Hz, 2H), 1,67 (s a, 1H), 1,95 - 2,03 (m, 1H), 2,92 (s a, 1H), 3,63 (s a, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,93 (s, 3H), 5,02 (s a, 2H), 6,05 (s a, 2H), 6,46 (s, 1H), 6,81 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).
- 20
- 25

30

Intermedio 407

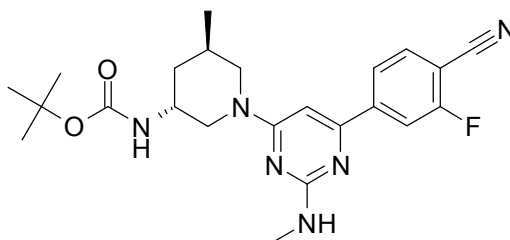
{{(3*R*,5*R*)-1-[6-Cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 Una mezcla de [(3*R*,5*R*)-5-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (176 mg, 0,821 mmol) y 4,6-dicloro-*N*-metil-2-pirimidinamina (146 mg, 0,821 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (2 ml) se agitó durante 3 horas a 80°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con agua (~200 ml). Se formó un precipitado blanco que se filtró y se lavó con agua (~50 ml). El sólido de color blanco se disolvió en la cantidad mínima de CH₂Cl₂ y se inyectó en una columna de SiO₂ de 40 g. La cromatografía ultrarrápida (gradiente: 100% Hexanos a EtOAc al 40% en hexanos) produjo el compuesto del título (234 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 356 [M+H]⁺.

Intermedio 408

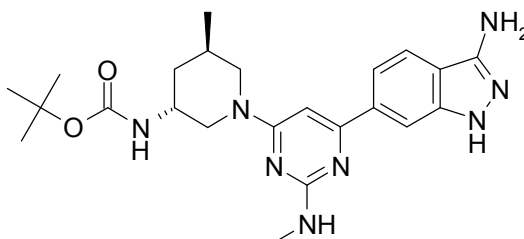
{{(3*R*,5*R*)-1-[6-(4-Ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 15 En un tubo que puede cerrarse herméticamente se disolvieron {(3*R*,5*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (115 mg, 0,323 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (80 mg, 0,485 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado (2 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (56,0 mg, 0,048 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. La reacción se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El aceite de color pardo después se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g en un gradiente de EtOAc al 0 a 35% en hexano. LC-MS (ES) m/z = 441 [M+H]⁺.

Ejemplo 215

{{(3*R*,5*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

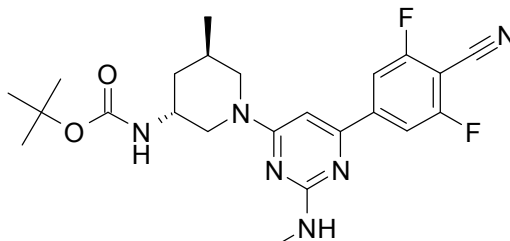


- 25 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadieron {(3*R*,5*R*)-1-[6-(4-ciano-3-fluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (121 mg, 0,275 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,404 ml, 8,24 mmol). La reacción se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, 20%CH₃CN/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 45%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se

redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado. Después, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (87 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 453 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H,) 1,29 (s, 9H), 1,38 - 1,50 (m, 2H), 1,66 - 1,74 (m, 1H), 1,99 (s, 1H), 2,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H). 2,85 - 2,92 (m, 1H). 3,63 (s a, 1H), 3,96 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 4,22 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 6,50 (s a, 2H), 6,79 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,93 (s a, 1H).

Intermedio 409

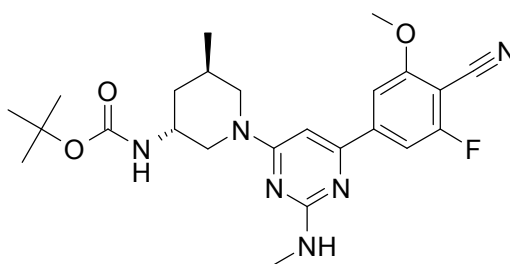
{(3*R*,5*R*)-1-[6-(4-Ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-Dimetiletil



En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se disolvieron {(3*R*,5*R*)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (115 mg, 0,323 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (89 mg, 0,485 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml). Se añadió NaHCO₃ saturado (2 ml) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Después, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (56,0 mg, 0,048 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 5 minutos más. La reacción se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). La capa orgánica se combinó, se secó sobre Mg₂SO₄, se filtró y se concentró. El aceite de color pardo después se purificó en una columna Biotage SNAP de 25 g en un gradiente de EtOAc al 0 a 35% en hexano para producir el compuesto del título (128 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 459 [M+H]⁺.

Intermedio 410

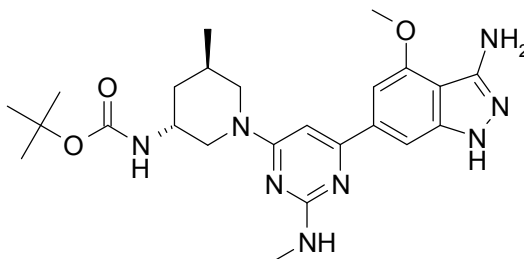
{(3*R*,5*R*)-1-[6-[4-Ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



Se preparó una solución de metóxido sódico a partir de 60 mg de sodio metálico disuelto en 2,6 ml de CH₃OH. A partir de esta solución se añadieron 0,36 ml a una solución predisuelta de {(3*R*,5*R*)-1-[6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (138 mg, 0,301 mmol) en CH₃OH (3 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. En la reacción se observó aproximadamente un 5% de adición de bis-OMe pero no material de partida. La reacción se concentró, y después se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (109 mg). LC-MS (ES) m/z = 471 [M+H]⁺.

Ejemplo 216

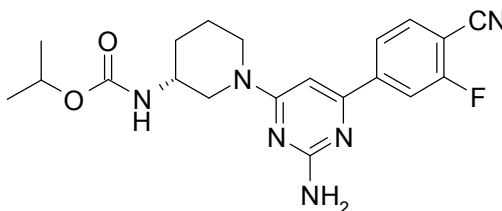
{{(3*R*,5*R*)-1-[6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo



- 5 En un tubo que puede cerrarse herméticamente se añadieron {{(3*R*,5*R*)-1-[6-[4-ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (109 mg, 0,232 mmol) y etanol (3 ml) seguido de hidrazina monohidrato (0,341 ml, 6,95 mmol). Después, la solución se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 3 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, 20%CH₃CN/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 45%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado. Después, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y se transfirió a un vial Haystack. Se añadió agua (1 ml) y la mezcla resultante se liofilizó para producir el compuesto del título (38 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) m/z = 483 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,70 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 2,00 (s a, 1H) 2,82 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,97 (s a, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,62 (s a, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,02 (s a, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,47 (s a, 2H), 6,80 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 6,90 (s a, 1H), 7,46 (s a, 1H), 11,53 (s, 1H).

Intermedio 411

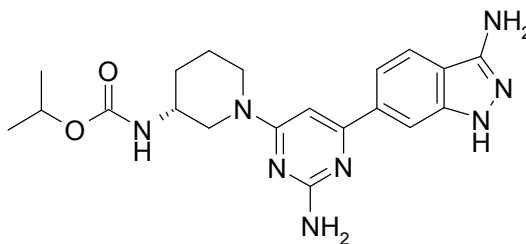
- 20 {{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1-metiletilo



- 25 A 4-[2-amino-6-[(3*R*)-3-amino-1-piperidinil]-4-pirimidinil]-2-fluorobenzonitrilo (125 mg, 0,324 mmol) en THF (4 ml) y NaHCO₃ saturado (2 ml) se le añadió cloridocarbonato de 1-metiletilo (0,389 ml, 0,389 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con agua (10 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título en bruto (116 mg) en forma de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 399 [M+H]⁺.

Ejemplo 217

{{(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1-metiletilo

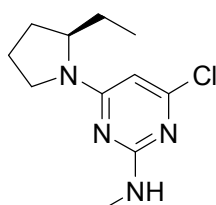


- 30 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadió {{(3*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1-metiletilo (116 mg, 0,291 mmol) seguido de etanol (3 ml) e hidrazina (0,428

5 ml, 8,73 mmol). La mezcla se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró, después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, CH₃CN al 10%/H₂O, TFA al 0,1% hasta CH₃CN al 35%/H₂O, TFA al 0,1%) con
 10 detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del CH₃CN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado. Después, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y las fracciones orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto después se transfirió a un vial Haystack, se añadió 1 ml de agua y se liofilizó. LC-MS (ES) m/z = 411 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,13 (d, 3H), 1,16 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,39 - 1,49 (m, 2H), 1,70 - 1,77 (m, 1H), 1,85 - 1,93 (m, 1H), 2,87 (s a, 1H), 3,03 (s a, 1H), 4,06 - 4,16 (m, 1H), 4,28 (s a, 1H), 4,77 (ddd, J = 12,51, 6,19, 6,06 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,09 (s a, 2H), 6,56 (s, 1H), 7,16 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 412

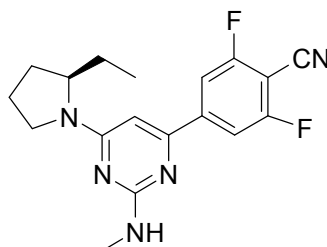
4-Cloro-6-[(2R)-2-etil-1-pirrolidinil]-N-metil-2-pirimidinamina



15 Una mezcla de (2R)-2-etilpirrolidina (0,8 g, 5,90 mmol) y 4,6-dicloro-N-metil-2-pirimidinamina (0,997 g, 5,60 mmol) en 1,4-dioxano (40 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (20 ml) se agitó durante una noche a 100°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La mezcla de reacción se vertió en agua (~400 ml). Se formó un precipitado blanco. La
 20 mezcla acuosa se filtró, y el sólido blanco se lavó con agua (~100 ml). El sólido húmedo se secó durante una noche al vacío a 40°C para producir el compuesto del título (1,19 g). LC-MS (ES) m/z = 241 [M+H]⁺.

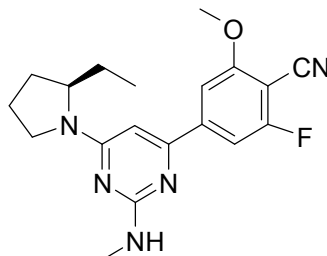
Intermedio 413

4-[6-[(2R)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo



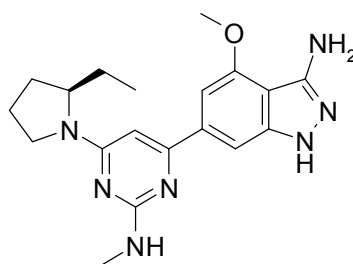
25 En un vial de microondas de 150 ml, 4-[6-[(2R)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (1,18 g, 4,90 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (1,345 g, 7,35 mmol) se disolvieron en 1,4-dioxano (40 ml) con agitación. Se añadió agua (20 ml) seguido de fosfato potásico tribásico monohidrato (3,05 g, 13,23 mmol) y la mezcla se purgó con N₂ para desgasificar durante 2 minutos. Se añadieron triciclohexilfosfina tetrafluoroborato (0,271 g, 0,735 mmol) y Pd₂(dba)₃ (0,337 g, 0,368 mmol) y la mezcla se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante una noche. El análisis por LCMS indicó una conversión completa. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó
 30 con agua y salmuera, se secó (MgSO₄) se filtró y se evaporó. El producto se purificó adicionalmente por cromatografía (columna de sílice Analogix RS-90 g) eluyendo con EtOAc al 0-20%/hexano para dar el compuesto del título (1,4 g) en forma de una espuma de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 374 [M+H]⁺.

Intermedio 414

4-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluoro-6-(metiloxi)benzonitrilo

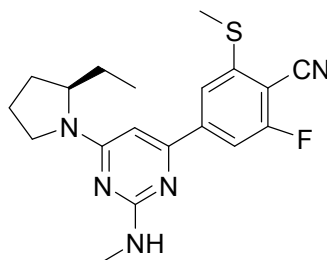
5 Una solución 1 M de metóxido sódico en CH₃OH se preparó mediante la adición de 50 mg (2,17 mmol) de sodio recién cortado a CH₃OH enfriado con hielo (2,17 ml). De esto, 0,489 ml se añadieron a una solución de 4-[6-[(2*R*)-2-
etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (140 mg, 0,408 mmol) en CH₃OH/DMF (2 ml/0,2
ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un vial de 10 ml tapado. El análisis
por LCMS fue muy limpio. La mezcla se vertió en agua (15 ml). El sólido de color amarillo formado se filtró, se lavó
10 con agua y se secó para producir el compuesto del título (129 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-
MS (ES) m/z = 356 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

6-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina

15 En un tubo para microondas, se añadieron 4-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluoro-6-
(metiloxi)benzonitrilo (129 mg, 0,363 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,063 ml, 0,363 mmol) e hidrazina
anhidra (0,068 ml, 2,178 mmol). La mezcla en suspensión de color amarillo se calentó a 100°C en un baño de aceite
durante una noche. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla.
Después de una noche, no había sólido formado de color blanco. El análisis por LCMS mostró que no había más
material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el sólido blanco se filtró de la solución
20 de color amarillo, se lavó con CH₃CN (2 ml), y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (70 mg)
en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 368 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,90 (t, *J* =
7,3 Hz, 3H), 1,37 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 2,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,39 (m, H), 3,47 - 3,63 (m, 1H), 3,93
(s, 3H), 4,05 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,19 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 11,51 (s, 1H).

Intermedio 415

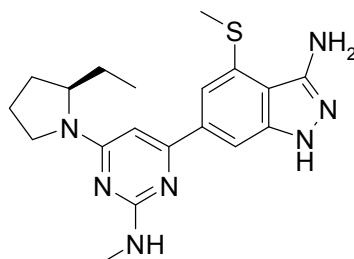
25 4-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo

A una solución de 4-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (140 mg, 0,408
mmol) en DMF (4 ml), se le añadió sal sódica de metil mercaptano (aprox. 15% en agua) (252 mg, 0,543 mmol). La
solución de color naranja se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un vial de 10 ml tapado. El análisis

por LCMS fue muy limpio. La mezcla se vertió en agua (15 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (136 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 372 [M+H]^+$.

Ejemplo 219

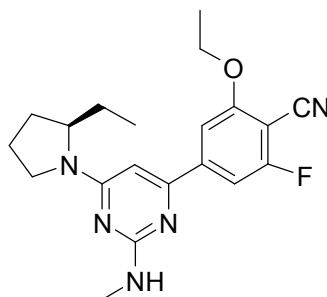
5 6-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina



10 En un tubo para microondas, se añadieron 4-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2-fluoro-6-(metiltio)benzonitrilo (136 mg, 0,366 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,064 ml, 0,366 mmol) e hidrazina anhidra (0,069 ml, 2,197 mmol). La mezcla en suspensión de color amarillo se calentó a 100°C en un baño de aceite durante una noche. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, no había sólido formado de color blanco. El análisis por LCMS mostró que no había más material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el sólido blanco se filtró de la solución de color amarillo, se lavó con CH₃CN (2 ml), se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (90 mg). LC-MS (ES) $m/z = 370 [M+H]^+$. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,91 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,36 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,83 (d, $J = 4,6$ Hz, 3H), 3,53 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 5,08 (s, 2H), 6,22 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 11,75 (s, 1H).

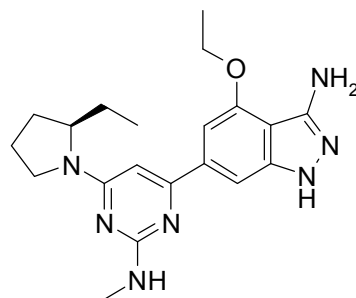
Intermedio 416

2-(Etiloxi)-4-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-fluorobenzonitrilo



20 Se preparó una solución 1 M de etóxido sódico en EtOH mediante la adición de 60 mg (2,61 mmol) de sodio recién cortado a EtOH enfriado con hielo (2,61 ml). De esto, 0,489 ml se añadieron a una solución de 4-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-2,6-difluorobenzonitrilo (140 mg, 0,408 mmol) en Etanol/DMF (2 ml/0,2 ml). La solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante una noche en un vial de 10 ml tapado. El análisis por LCMS fue muy limpio. La mezcla se vertió en agua (15 ml). El sólido formado se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título (137 mg) en forma de un sólido de color amarillo claro. LC-MS (ES) $m/z = 370 [M+H]^+$.

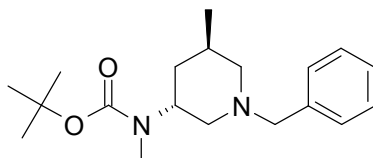
Ejemplo 220

4-(Etiloxi)-6-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina

5 En un tubo para microondas, se añadieron 2-(etiloxi)-4-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-fluorobenzonitrilo (137 mg, 0,371 mmol), 5 ml de EtOH, base de Hunig (0,065 ml, 0,371 mmol) e hidrazina anhidra (0,070 ml, 2,225 mmol). La mezcla en suspensión de color amarillo se calentó a 100°C en un baño de aceite durante una noche. Cuando la temperatura de la reacción alcanzó 100°C, se disolvió todo el sólido de la mezcla. Después de una noche, no había sólido formado de color blanco. El análisis por LCMS mostró que no había más material de partida. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después el sólido blanco se filtró de la solución de color

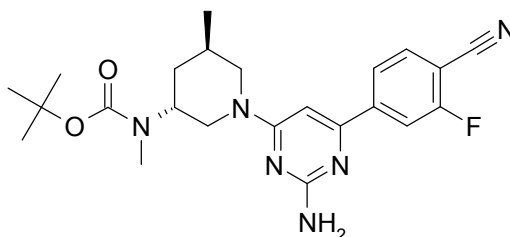
10 amarillo, se lavó con CH₃CN (2 ml), y se secó a presión reducida para producir el compuesto del título (120 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) *m/z* = 382 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,44 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,93 (m, 3H), 2,82 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,40 - 3,45 (m, 1H), 3,48 - 3,62 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,13 - 4,25 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 4,99 (s, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

15 Intermedio 416

Metil[(3*R*,5*R*)-5-metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

20 A [(3*R*,5*R*)-5-metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (196 mg, 0,644 mmol) en DMF (3 ml) se le añadió NaH (38,6 mg, 0,966 mmol) y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Se añadió CH₃I (0,044 ml, 0,708 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se añadió cuidadosamente NaHCO₃ acuoso saturado (~5 ml: burbujeo inicial vigoroso) y la mezcla resultante se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: 100% Hexano a EtOAc al 30%/Hexano) produjo el compuesto del título (162 mg) en forma de un aceite incoloro. LC-MS (ES) *m/z* = 319 [M+H]⁺.

25 Intermedio 417

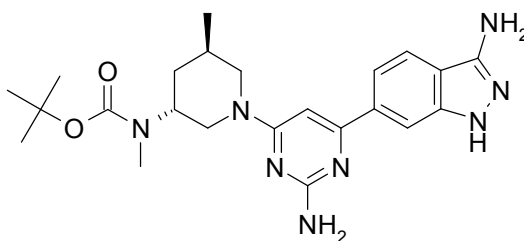
{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

30 Una solución de metil[(3*R*,5*R*)-5-metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (160 mg, 0,502 mmol) en etanol (6 ml) se desgasificó con N₂ durante 10 minutos. Se añadió Pd/C tipo Degussa (53,5 mg, 0,502 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días (probablemente la reacción es mucho más rápida que esto) a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (sistema de balón). La mezcla se desgasificó con N₂ y se filtró a través de un Acrodisk, aclarando con etanol (~15 ml). La mezcla se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en 1,4-

dioxano (6,00 ml). A la solución resultante se le añadieron 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (79 mg, 0,477 mmol) y NaHCO₃ acuoso saturado (3 ml) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a 100°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (124 mg, 0,754 mmol) y se burbujeó gas N₂ a través de la mezcla durante 10 minutos. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (29 mg, 0,025 mmol), el recipiente se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 100°C. La mezcla se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: 100% Hexano a EtOAc al 70% /Hexano) produjo el compuesto del título (170 mg) en forma de un aceite espeso. LC-MS (ES) m/z = 441 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 221

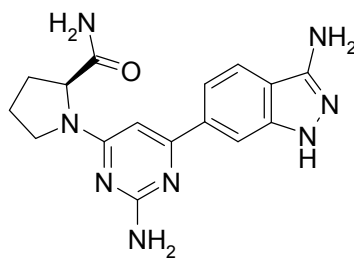
{{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



A {{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (170 mg, 0,386 mmol) en etanol (6 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (0,70 ml, 14,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. La mezcla se vertió en agua (~150 ml) y se formó un precipitado de color blanco. La mezcla acuosa se filtró, y el sólido se secó al aire durante 2 horas. El sólido de color blanco resultante se secó al vacío a 45°C durante 1 hora para producir el compuesto del título (110 mg). LC-MS (ES) m/z = 453 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 0,92 - 1,02 (m, 3H), 1,41 (s, 9H), 1,46 - 1,55 (m, 1H), 1,85 - 1,99 (m, 1H), 2,07 - 2,19 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 3,02 - 3,14 (m, 1H), 3,12 - 3,23 (m, 1H), 3,90 - 4,15 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 5,38 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 11,50 (s, 1H).

Ejemplo 222

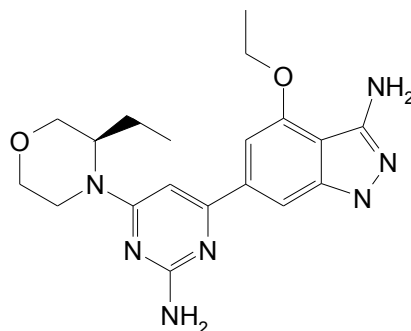
1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-L-prolinamida



En un tubo de 5 ml (vol. máx) que puede cerrarse herméticamente, se recogieron (3-bis{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}amino)-1-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-1*H*-indazol-6-il](trifluoro)borato (1-) (335 mg, 0,621 mmol), 1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-L-prolinamida (150 mg, 0,621 mmol) y fosfato potásico (224 mg, 1,055 mmol) en 4 ml de dioxano-agua 3:1. Los contenidos se desgasificaron burbujeando nitrógeno a su través durante 10 min. Se añadieron triciclohexilfosfina (17,41 mg, 0,062 mmol) y Pd₂(dba)₃ (22,73 mg, 0,025 mmol), los contenidos se desgasificaron durante 5 min. más. El recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 100°C durante una noche (16 h). Los contenidos se enfriaron a temperatura ambiente, y la capa de dioxano se separó de la parte acuosa. Los sólidos se retiraron por filtración y la fase de dioxano en bruto se pasó a través de un cartucho de filtrado C18. El cartucho de filtrado se lavó con 5 ml de acetonitrilo, y los lavados se combinaron con la solución de dioxano en bruto. El material en bruto después se purificó por RPHPLC usando un gradiente de 5-75% de TFA al 0,1%/ACN durante 10 min. Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron a sequedad como el producto acoplado protegido con mono-Boc. Este material se trató después con 10 ml de TFA durante 30 min, se evaporó a sequedad, se recogió en metanol y se purificó por RPHPLC como se ha mencionado anteriormente y se liofilizó para dar un polvo floculento de color amarillo claro como la sal ditrifluoroacetato. LC-MS (ES) m/z = 339 [M+H]⁺.

Ejemplo 223

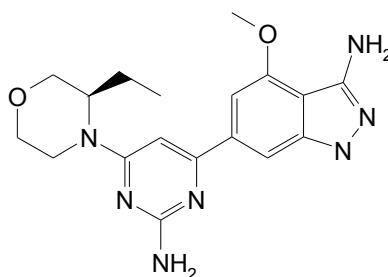
6-{2-amino-6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1H-indazol-3-amina



5 A un vial de 20 ml se le añadieron 4-{2-amino-6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (850 mg, 2,461 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) y etóxido sódico 1 M (2,461 ml, 2,461 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se vertió en EtOAc (10 ml) seguido de H₂O (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 1) y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un sólido de color amarillo que se recogió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió a un vial para microondas de 20 ml seguido de hidrazina (0,309 ml, 9,85 mmol) y DIEA (3,44 ml, 19,69 mmol). La reacción se cerró herméticamente y se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un aceite de color amarillo y se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g, 50-100%, DCM:MeOH:NH₄OH). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir 6-{2-amino-6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1H-indazol-3-amina (514 mg) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 384 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,87 (t, J = 7,45 Hz, 3H), 1,45 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 1,58 - 1,80 (m, 2H), 3,01 - 3,14 (m, 1H), 3,37 - 3,47 (m, 1H), 3,46 - 3,56 (m, 1H), 3,83 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 3,85-3,91 (m, 1H), 4,21 (c, J = 6,99 Hz, 3H), 4,25 - 4,39 (m, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 11,53 (s, 1H).

Ejemplo 224

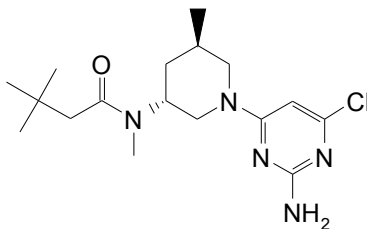
6-{2-amino-6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina



20 A un vial de 20 ml se le añadieron 4-{2-amino-6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-2,6-difluorobenzonitrilo (850 mg, 2,461 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF) (5 ml) y metóxido sódico 1 M (2,461 ml, 2,461 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Después, la reacción se vertió en EtOAc (10 ml) seguido de H₂O (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x 1) y después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta un sólido de color amarillo que se recogió en acetonitrilo (5 ml) y se añadió a un vial para microondas de 20 ml seguido de hidrazina (0,309 ml, 9,85 mmol) y DIEA (3,44 ml, 19,69 mmol). La reacción se irradió a 150°C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se concentró para la purificación por cromatografía ultrarrápida (120 g, 50-100%, DCM:MeOH:NH₄OH). Las fracciones se combinaron y se concentraron para producir 6-{2-amino-6-[(3R)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina (421,5 mg, 1,084 mmol, rendimiento del 44%) en forma de un sólido de color castaño. LC-MS (ES) m/z = 370 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,87 (t, J = 7,45 Hz, 3H), 1,58 - 1,82 (m, 2H), 3,04 - 3,14 (m, 1H), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 3,48 - 3,55 (m, 1H), 3,83 (d, J = 11,62 Hz, 1H), 3,83 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 3,85-3,91 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,08 - 4,24 (m, 1H), 4,25 - 4,39 (m, 1H), 5,02 (s, 2H), 6,07 (s, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 11,54 (s, 1H).

Intermedio 418

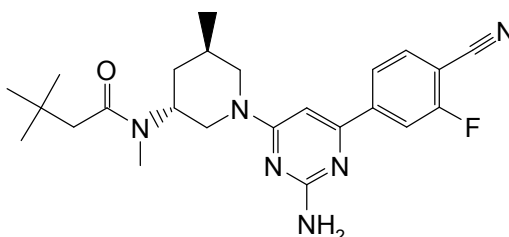
N-[(3*R*,5*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]-*N*,3,3-trimetilbutanamida



- 5 A [(3*R*,5*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (75 mg, 0,211 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml) se le añadió TFA (2 ml) y la reacción se dejó reposar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió tolueno (~15 ml) y la mezcla resultante se evaporó al vacío. Al residuo resultante se le añadieron CH₂Cl₂ (2 ml) y base de Hunig (0,18 ml, 1,05 mmol) seguido de cloruro de 3,3-dimetilbutanoilo (0,03 ml, 0,21 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (~20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (~50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir el compuesto del título (80 mg). LC-MS (ES) m/z = 354 [M+H]⁺.

Intermedio 419

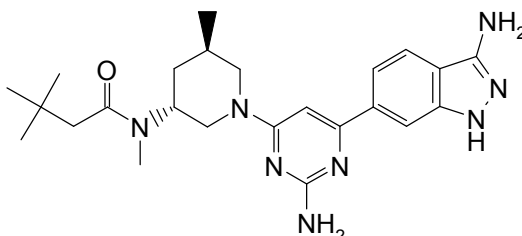
N-[(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]-*N*,3,3-trimetilbutanamida



- 15 A *N*-[(3*R*,5*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]-*N*,3,3-trimetilbutanamida (80 mg, 0,23 mmol) y ácido (4-ciano-3-fluorofenil)borónico (49 mg, 0,29 mmol) se le añadieron 1,4-dioxano (4 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (2 ml) y la mezcla resultante se purgó ("desgasificó") con N₂ en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (26 mg, 0,023 mmol), el tubo se cerró herméticamente, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: 100% Hexanos hasta EtOAc al 75%/Hexanos) produjo el compuesto del título (84 mg) en forma de un sólido. LC-MS (ES) m/z = 439 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

N-[(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]-*N*,3,3-trimetilbutanamida

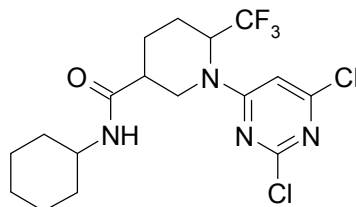


- 25 A *N*-[(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3-fluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]-*N*,3,3-trimetilbutanamida (82 mg, 0,187 mmol) en etanol (4 ml) se le añadió hidrazina monohidrato (1 ml, 20,4 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a 120°C en un recipiente cerrado herméticamente. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se vertió en agua (~120 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título (36 mg) en forma de un sólido de color blanquecino en forma de una mezcla de rotámeros 3:2. LC-MS (ES) m/z = 451 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆ + 1 gota de D₂O): δ 0,98 (m, 12H), 1,41 y 1,52 (m, 1H), 1,87 - 2,41 (m, 4H), 2,76 y 2,90 (s, 3H), 2,99 - 3,25 (m, 2H), 3,84 - 3,99 (m, 1H), 4,01 - 4,26 (m, 1H), 4,39 - 4,66 (m,

1H), 6,57 - 6,62 (s, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,92 (s, 1H).

Intermedio 420

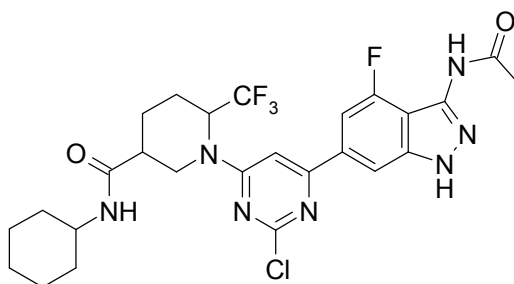
N-Ciclohexil-1-(2,6-dicloro-4-pirimidinil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



5 A una mezcla de 2,4,6-tricloropirimidina (0,18 ml, 1,59 mmol) y *N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (0,5 g, 1,588 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se le añadió base de Hunig (0,56 ml, 3,18 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana (3 días) a 80°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Aproximadamente quedaba 35% del material de partida. La temperatura se elevó a 140°C, y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas. La reacción se calentó después durante 1 hora a 160°C. Como aún quedaba material de partida, la reacción se agitó durante una noche a 140°C. La mezcla de reacción se vertió en agua y EtOAc. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: 100% Hexanos a EtOAc al 50% en hexanos) produjo el compuesto del título (239 mg) en forma de un sólido de color blanco, y el regioisómero correspondiente (196 mg) en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 425, 427 [M+H]⁺.

15 Intermedio 421

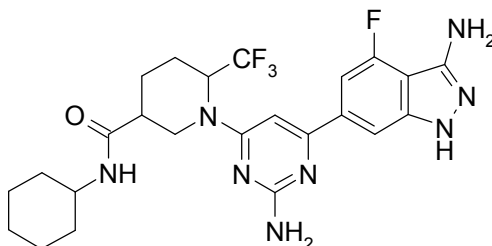
1-{6-[3-(Acetilamino)-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il]-2-cloro-4-pirimidinil}-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida



20 A *N*-ciclohexil-1-(2,6-dicloro-4-pirimidinil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (150 mg, 0,353 mmol) y *N*-acetil-*N*-[1-acetil-4-fluoro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol-3-il]acetamida (142 mg, 0,353 mmol) se le añadieron 1,4-dioxano (12 ml) y NaHCO₃ acuoso saturado (6 ml) en un tubo que puede cerrarse herméticamente y la mezcla resultante se purgó con N₂. Se añadió Pd(Ph₃P)₄ (41 mg, 0,035 mmol), el tubo se cerró herméticamente y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 100°C. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se vertió en agua. El precipitado resultante se filtró. Al sólido se le añadió EtOAc en el filtro y la solución orgánica se filtró. El filtrado se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: de CHCl₃ al 100% a 90:10:1 de CHCl₃:CH₃OH:NH₄OH) produjo el producto (93 mg) en forma de un sólido de color castaño que contenía una mezcla de dos regioisómeros a partir del acoplamiento cruzado en cualquier cloro del material de partida. El análisis por análisis RMN no fue concluyente para determinar la proporción de los dos posibles regioisómeros. LC-MS (ES) m/z = 582 [M+H]⁺.

30

Ejemplo 226

1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida

5 Una mezcla de 1-{6-[3-(acetilamino)-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il]-2-cloro-4-pirimidinil}-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida (mezcla de regioisómeros) (93 mg, 0,16 mmol) y 1-[2,4-bis(metiloxi)fenil]metanamina (0,1 ml, 0,666 mmol) en 1,4-dioxano (6,00 ml) se agitó durante una noche a 120°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. Como todavía estaba presente el intermedio cloropirimidina, se añadió más 1-[2,4-bis(metiloxi)fenil]metanamina (0,1 ml, 0,666 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 140°C y durante 2 horas a 160°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo resultante se le añadió CH₃OH (6 ml) seguido de HCl conc. (0,3 ml, 3,60 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 80°C en un tubo que puede cerrarse herméticamente. El análisis por LCMS indicó la retirada completa del grupo acetato. La mezcla se concentró y el residuo resultante se evaporó del tolueno. Al residuo se le añadió TFA (6,00 ml). Después de 1 hora, la solución se vertió en una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre SiO₂ (gradiente: 100% CH₂Cl₂ a CH₂Cl₂:CH₃OH:NH₄OH 80:20:2) produjo el producto (49 mg) en forma de un sólido tostado oscuro. Este material era una mezcla de regioisómeros ~ 2:1 como resultado de que el material de partida fuera una mezcla regioisomérica de cloropirimidina. Este material se purificó por purificación por HPLC para separar los regioisómeros.

HPLC Prep

20 Luna C18(2) 5u 21,2 x 250 mm

A = formiato amónico acuoso 300 mM (pH 4)

B = acetonitrilo

A:B - 58:42

20 ml/min

25 uv 254 nm

muestra 45 mg en 0,9 ml B + 0,9 ml A (añadir un par de gotas de HCO₂H para dar

pH 4

inyección única de 45 mg

30 Se recogieron 2 fracciones principales a los 8 y 16 min. Cada fracción se trató por separado de la siguiente manera: Conc. a 45°C para dar una suspensión tostada (10 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a 8,5 con NH₄OH conc. La capa acuosa se extrajo con 3 x EtOAc; se lavó con H₂O, NaCl sat.; se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar un sólido. Se secó al alto vacío a 40°C, 1,5 h.

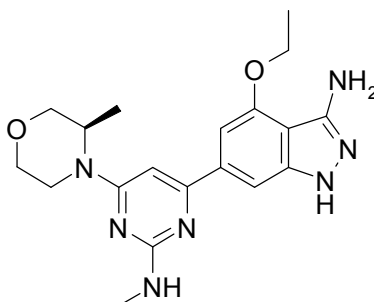
Recuperación: compuesto del título; 25 mg sólido tostado; HPLC 98,4%

regioisómero; 15 mg sólido tostado; HPLC 99,5%

35 Datos para el compuesto del título: LC-MS (ES) m/z = 521 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,14 - 1,46 (m, 5H), 1,59 - 1,72 (m, 1H), 1,72 - 2,11 (m, 7H), 2,14 - 2,26 (m, 1H), 2,37 - 2,50 (m, 1H), 3,18 - 3,30 (m, 1H), 3,58 - 3,73 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 7,22 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H).

Ejemplo 227

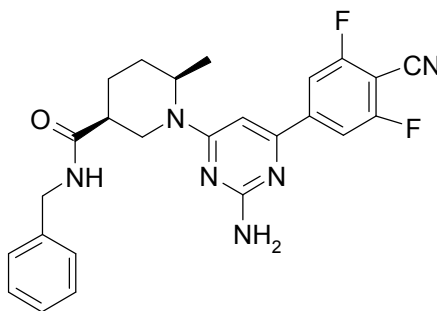
4-(etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina



Una solución madre de etóxido sódico en etanol se generó mediante la adición de etanol (10 ml) a NaH (204 mg, 8,48 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. A un vial de 20 ml se le añadieron 2,6-difluoro-4-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}benzonitrilo (293 mg, 0,848 mmol), N,N-dimetilformamida (DMF) (1 ml) y etanol (1,5 ml). La reacción se enfrió a 0°C y se añadió gota a gota una solución de etóxido sódico en etanol (de una solución madre 0,848 M) (1,101 ml, 0,933 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadieron cloruro de amonio (ac., sat., 2 ml) y agua (2 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 0-50% en hexanos, columna de 10 g) para producir un sólido de color blanco que se añadió a un vial de 5 ml para microondas con hidrazina (0,259 ml, 4,48 mmol), DIEA (0,391 ml, 2,239 mmol) y etanol (3 ml). La suspensión resultante se calentó durante 90 min a 150°C en un reactor de microondas. La mezcla de reacción se concentró y se cargó en seco sobre sílice y se purificó por cromatografía ultrarrápida (MeOH al 0-10% en DCM, columna de 25 g) para producir el compuesto del título (175,4 mg, 0,457 mmol, rendimiento del 54%) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS(ES) m/z = 384 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,19 (d, 3H), 1,45 (t, J = 6,95 Hz, 3H), 2,83 (d, J = 4,04 Hz, 3H), 3,05 - 3,18 (m, 1H), 3,45 (td, J = 11,75, 2,53 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 1H), 3,67 - 3,78 (m, 1H), 3,93 (dd, J = 11,12, 3,03 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 12,88 Hz, 1H), 4,22 (c, J = 6,99 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 4,80 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 6,35 - 6,64 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 11,52 (s, 1H).

Intermedio 422

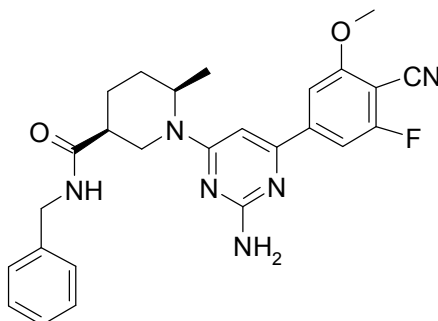
(3S,6R)-1-[6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



Se disolvieron (3S,6R)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (100 mg, 0,267 mmol) y ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (73,4 mg, 0,401 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente y después se añadió NaHCO₃ saturado (1 ml). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla durante 10 min. Después, se añadió Pd(Ph₃P)₄ (37,1 mg, 0,032 mmol) y se burbujeó gas nitrógeno durante 5 min. más. El vial se tapó y la reacción se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se diluyó con agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El aceite de color amarillo después se purificó en una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente de EtOAc al 0 a 40% en hexano. LC-MS (ES) m/z = 477 [M+H]⁺.

Intermedio 423

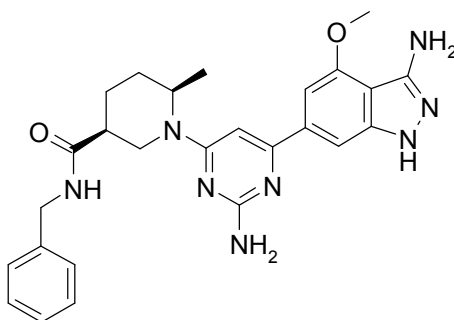
(3S,6R)-1-[6-[4-ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



- 5 Se preparó una solución 1 M de metóxido sódico a partir de 55 mg (2,4 mmol) de sodio recién cortado y 2,4 ml de MeOH enfriado con hielo. De esto, se añadieron 0,176 ml a una solución de (3S,6R)-1-[6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (84 mg, 0,176 mmol) en metanol (1 ml). La solución se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró, después se diluyó con agua (10 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. El material no se purificó adicionalmente. LC-MS (ES) m/z = 489 [M+H]⁺.

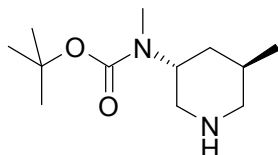
Ejemplo 228

(3S,6R)-1-[6-[3-amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida



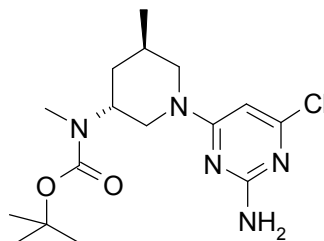
- 15 Se disolvió (3S,6R)-1-[6-[4-ciano-3-fluoro-5-(metiloxi)fenil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida (96 mg, 0,196 mmol) con etanol (2 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente y después se añadió hidrazina (0,185 ml, 5,89 mmol). La reacción se tapó y se calentó durante una noche a 100°C. La reacción se concentró y después se disolvió en 1 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: 20 Gilson de acceso abierto usando el programa Unipoint con una Varian Polaris 5u C18(2) 100A, de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 10 minutos de ejecución (35 ml/min, ACN al 28%/H₂O, TFA al 0,1% hasta ACN al 53%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo reduciendo la presión hasta que la mayor parte del MeCN se retiró y después se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml). Después, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, se transfirió a un vial de 40 ml y después se añadió agua y después se liofilizó para aislar 36 mg del sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 501 [M+H]⁺. 1H RMN (400 25 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,67 (d, J = 3,54 Hz, 2 H) 1,75 (dd, J = 12,88, 3,03 Hz, 1 H) 1,80 - 1,93 (m, 1 H) 2,31 - 2,42 (m, 1 H) 2,83 (d, J = 4,55 Hz, 3 H) 2,98 (s a, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,31 (dd, J = 9,73, 5,94 Hz, 2 H) 4,78 (s a, 1 H) 5,03 (s a, 2 H) 6,56 (s a, 2 H) 6,94 (s a, 1 H) 7,28 (d, J = 7,07 Hz, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,51 (s a, 1 H) 8,50 (t, J = 5,94 Hz, 1 H)

Intermedio 424

metil[(3*R*,5*R*)-5-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo

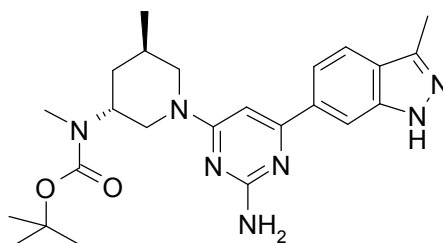
- 5 En un frasco agitador Parr se añadió Pd/C tipo Degussa (0,922 g, 0,433 mmol) seguido de una solución de metil[(3*R*,5*R*)-5-metil-1-(fenilmetil)-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (1,38 g, 4,33 mmol) en etanol (20 ml). El frasco agitador Parr se puso después sobre la máquina agitadora Parr y el frasco se lavó abundantemente con N₂ y después se presurizó el frasco con hidrógeno a 0,21 MPa (30 psi). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se filtró y se concentró para aislar 860 mg de producto en bruto en forma de un aceite transparente, que se usó sin purificación. LC-MS (ES) m/z = 229 [M+H]⁺.

10 Intermedio 425

[(3*R*,5*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

- 15 En un vial de 20 ml que puede cerrarse herméticamente se añadió metil[(3*R*,5*R*)-5-metil-3-piperidinil]carbamato de 1,1-dimetiletilo (443 mg, 1,940 mmol), 4,6-dicloro-2-pirimidinamina (477 mg, 2,91 mmol), trietilamina (0,541 ml, 3,88 mmol) y etanol (10 ml) y después se tapó. Después, la mezcla se calentó a 100°C durante una noche. Después del calentamiento, el sólido se disolvió en solución. La reacción se concentró y después se cargó en una columna Biotage SNAP de 25 g con un gradiente de 0 a 55% con EtOAc en hexano. Las fracciones con el producto deseado se combinaron para aislar 678 mg del producto deseado en forma de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) m/z = 356 [M+H]⁺.

20 Ejemplo 229

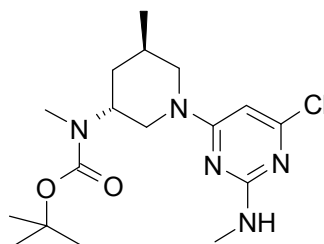
[(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

- 25 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadió [(3*R*,5*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 0,295 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol (152 mg, 0,590 mmol), 1,4-Dioxano (2 ml) y NaHCO₃ saturado (1 ml). La mezcla se burbujeó después con N₂ durante 10 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (34,1 mg, 0,030 mmol) y la mezcla se burbujeó durante 5 minutos más. La mezcla se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. A la reacción se le añadió agua (5 ml) y después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó y después se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró y después se disolvió en 2 ml de DMSO y se purificó por HPLC (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A, de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, 25%ACN/H₂O, TFA al 0,1% hasta ACN al 50%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado. Después, se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se combinó y se lavó con NaCl saturado, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después,

se transfirió la muestra a un vial de 40 ml con MeCN y después se añadió agua y se liofilizó para aislar 92 mg de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) $m/z = 452$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 1,46 - 1,55 (m, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 2,09 - 2,18 (m, 1 H) 2,51 (s, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 3,09 (t, J = 11,37 Hz, 1 H) 3,18 (dd, J = 12,88, 2,78 Hz, 1 H) 3,94 - 4,13 (m, 2 H) 4,37 (s a, 1 H) 6,14 (s a, 2 H) 6,65 (s, 1 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 12,77 (s, 1 H)

Intermedio 426

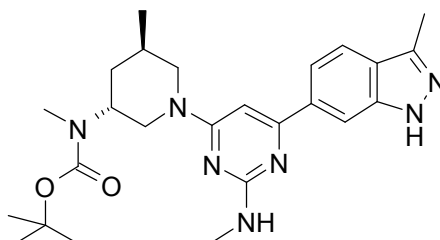
{{(3R,5R)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



10 En un vial de 20 ml que puede cerrarse herméticamente se añadió metil{{(3R,5R)-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo (420 mg, 1,839 mmol), 4,6-dicloro-N-metil-2-pirimidinamina (491 mg, 2,76 mmol), trietilamina (0,513 ml, 3,68 mmol) y etanol (10 ml) y después se tapó. Después, la mezcla se calentó a 100°C durante una noche. Después del calentamiento, el sólido se disolvió en solución. La reacción se concentró y después se cargó en una columna Biotage SNAP de 25 g con un gradiente de 0 a 45% con EtOAc en hexano. Las fracciones con el producto deseado se combinaron para aislar 604 mg de un sólido de color blanco. LC-MS (ES) $m/z = 370$ [M+H]⁺.

15 Ejemplo 230

metil{{(3R,5R)-5-metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo

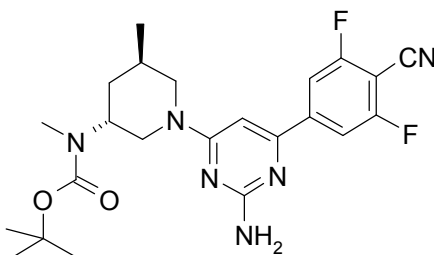


20 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadió {{(3R,5R)-1-[6-cloro-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (113 mg, 0,305 mmol), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (158 mg, 0,611 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y NaHCO₃ saturado (1 ml). La mezcla se burbujeó después con N₂ durante 10 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (35,3 mg, 0,031 mmol) y la mezcla se burbujeó durante 5 minutos más. La mezcla se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró y después se disolvió en 2 ml de DMSO y después se purificó por HPLC: (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, ACN al 20%/H₂O, TFA al 0,1% hasta ACN al 40%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La capa orgánica se combinó, se lavó con una solución saturada de NaCl, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. Después, se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN después se añadió agua y se liofilizó para aislar 52 mg de un sólido de color blanco rosáceo. LC-MS (ES) $m/z = 466$ [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,97 (d, J = 6,82 Hz, 3 H) 1,40 (s, 9 H) 1,47 - 1,57 (m, 1 H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 2,10 - 2,18 (m, 1 H) 2,50 (d, J = 2,02 Hz, 3 H) 2,76 (s, 3 H) 2,84 (d, J = 4,29 Hz, 3 H) 3,08 - 3,23 (m, 2 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 4,36 (s a, 1 H) 6,55 (s a, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,70 - 7,75 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 12,76 (s, 1 H)

35

Intermedio 427

{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo

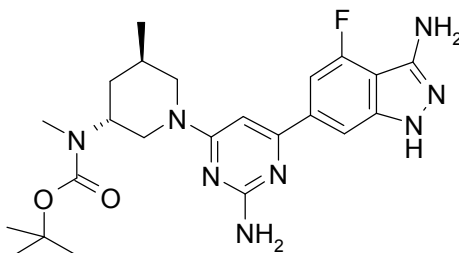


5 En un vial que puede cerrarse herméticamente de 5 ml se añadió [(3*R*,5*R*)-1-(2-amino-6-cloro-4-pirimidinil)-5-metil-3-piperidinil]metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (105 mg, 0,295 mmol), ácido (4-ciano-3,5-difluorofenil)borónico (108 mg, 0,590 mmol), 1,4-dioxano (2 ml) y NaHCO₃ saturado (1 ml). La mezcla se burbujeó después con N₂ durante 10 minutos y después se añadió Pd(Ph₃P)₄ (34,1 mg, 0,030 mmol) y la mezcla se burbujeó durante 5 minutos más. La mezcla se tapó después y se calentó a 100°C durante una noche. A la reacción se le añadió agua (5 ml) después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). La capa orgánica se combinó y después se secó sobre MgSO₄, se filtró, se concentró

10 y después se cargó con una columna Biotage SNAP de 10 g con un gradiente del 0 al 50% de EtOAc en hexano durante 30 minutos para aislar 106 mg de un aceite de color amarillo. LC-MS (ES) m/z = 459 [M+H]⁺.

Ejemplo 231

{(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo



15 Se disolvió {(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(4-ciano-3,5-difluorofenil)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo (106 mg, 0,231 mmol) en etanol (3 ml) en un vial de 5 ml que puede cerrarse herméticamente, después se añadió hidrazina monohidrato (0,340 ml, 6,94 mmol). Después, la solución se tapó y se calentó a 100°C durante una noche. La reacción se concentró y después se disolvió en 2 ml de DMSO y después se purificó por HPLC:

20 (condiciones de HPLC: Gilson de acceso abierto usando el programa Trilution con una columna Sunfire 5u C18(2) 100A. de 50 X 30,00 mm 5 micrómetros. 7,3 minutos de ejecución (47 ml/min, ACN al 20%/H₂O, TFA al 0,1% hasta ACN al 40%/H₂O, TFA al 0,1%) con detección UV a 254 nm). Las fracciones del producto se combinaron y el volumen se redujo para retirar la mayor parte del MeCN. Al agua que quedaba se le añadió NaHCO₃ saturado y después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución

25 saturada de NaCl, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron. Después, se transfirió a un vial de 40 ml con MeCN y después se añadió agua y se liofilizó para aislar 89 mg de un sólido de color blanquecino. LC-MS (ES) m/z = 471 [M+H]⁺. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,96 (d, J = 7,07 Hz, 3 H) 1,41 (s, 9 H) 1,50 (d, J = 12,13 Hz, 1 H) 1,88 - 1,97 (m, 1 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 2,76 (s, 3 H) 3,04 - 3,13 (m, 1 H) 3,17 (dd, J = 13,01, 2,91 Hz, 1 H) 3,96 - 4,10 (m, 2 H) 4,36 (s a, 1 H) 5,26 (s, 2 H) 6,12 (s a, 2 H) 6,64 (s, 1 H) 7,35 (d, J = 12,38 Hz, 1 H) 7,82 (s, 1 H)

30 11,90 (s, 1 H).

Ejemplo 232 - Composición de Cápsula

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

Tabla I

INGREDIENTES	CANTIDADES
6-(3-Amino-1 <i>H</i> -indazol-6-il)- <i>N</i> ^A -fenil-2,4-pirimidinadiazina (Compuesto del Ejemplo 1)	7 mg
Lactosa	53 mg
Talco	16 mg
Estearato de Magnesio	4 mg

Ejemplo 233 - Composición Parenteral Inyectable

5 Una forma inyectable para administrar la presente invención se produce agitando un 1,5% en peso de 6-[2-Amino-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina (Compuesto del Ejemplo 4) en un 10% en volumen de propilenglicol en agua.

Ejemplo 234 - Composición de Comprimido

10 La sacarosa, el sulfato cálcico dihidrato y un inhibidor de PDK1 como se muestra en la Tabla II a continuación, se mezclan y granulan en las proporciones mostradas con una solución 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
6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1 <i>H</i> -indazol-3-amina (Compuesto del Ejemplo 6)	12 mg
sulfato cálcico dihidrato	30 mg
sacarosa	4 mg
almidón	2 mg
talco	1 mg
ácido esteárico	0,5 mg

Actividad Biológica

15 Los ensayos de fosforilación de sustrato se realizaron de la forma siguiente:

La fuente de proteína sustrato

20 hAKT1 biotinilada: La AKT1 humana (que contiene los restos aminoácídicos 136-480, según está anotado en el número de acceso del National Center for Biotechnology Information (NCBI) AAL57732.1, con una adición N-terminal MetLysLysHis₆) se purifica hasta >90% a partir del lisado de expresión de baculovirus mediante resina ProBond quelante de níquel (Invitrogen), Q-Sepharose Fast Flow y cromatografía de exclusión por tamaño Superdex 200. La biotinilación se consiguió usando EZ-Link Sulfo-NHS-LC Biotina (Pierce). Las muestras en HEPES 25 mM, pH 7,5, NaCl 200 mM, DTT 2 mM y glicerol a 30% se almacenaron a -80°C hasta el uso.

La fuente de enzima:

25 PDK1: La proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositida humana de longitud completa (hPDK1; número de acceso del National Center for Biotechnology Information (NCBI) AAH39158.1; con una adición N-terminal MetGlyHis₆) se purifica a partir de la expresión de baculovirus en células Sf9. Se consigue una pureza de aproximadamente 80% mediante el uso de cromatografía de quelación (Ni-NTA Superflow) y columnas de desalinización. Las muestras en HEPES 25 mM, NaCl 150 mM, DTT 2,5 mM, Triton a 0,05%, glicerol a 30%, pH 8,0 se almacenan a -80°C hasta el uso.

30

La fuente de péptido sustrato:

PDktide Biotinilado: El péptido PDKtide biotinilado de 39 aminoácidos (Biotina-Ahx-KTFCGTPEYLAPEVRREPRILSEEEQEMFRDFDIADWC) se sintetizó por encargo por 21st Century Biochemicals. El péptido tenía una pureza de >95% y se disolvió en agua de calidad HPLC para dar una concentración final de 1,1 mM. La concentración se confirmó mediante análisis de aminoácidos cuantitativo.

Ensayo de Quinasa de Centelleo por Proximidad (LEADseeker) de hPDK1 purificada:

Se realizaron ensayos en placas de microtitulación de 384 pocillos (Greiner, N° de Catálogo 784075). El volumen de reacción (10 µl) contiene en concentraciones finales, MOPS 25 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, KCl 50 mM, BSA 0,1 mg/ml, ATP 1 µM, ³³PγATP 3 µCi/ml, DTT 5 mM, CHAPS 1 mM o Tween20 a 0,05%, proteína biotinilada AKT1 0,35 µM y hPDK1 10 nM.

Los compuestos, valorados en DMSO, se evaluaron a once concentraciones que variaban de 50 µM a 2 pM. Las concentraciones de ensayo final de DMSO no superaban 1%. No se observaron efectos sobre la actividad respecto a los controles sin DMSO para hPDK1 a estas cantidades de DMSO. Se preincubó hPDK1 30 minutos a temperatura ambiente con compuestos antes de iniciar la fosforilación de AKT por adición de sustrato a hPDK1/compuesto. Las reacciones se detuvieron después 3 horas a temperatura ambiente por la adición de EDTA 50 mM, perlas LEADseeker 5 mg/ml (GE Healthcare) en PBS (10 µl). Se permitió que las perlas se asentaran durante una noche y se formaron imágenes de las muestras en Viewlux (PerkinElmer).

Los datos para respuestas a concentración de compuestos 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 solamente, y

C2 es el valor de control medio obtenido para reacciones interrumpidas con EDTA a t = 0.

Los datos se ajustan a la curva descrita por:

$y = (V_{\text{máx}} \cdot x) / (K + x)$ donde

V_{máx} es la asíntota superior y

K es la CI50.

Los resultados para cada compuesto se registraron como pCI50 calculada de la forma siguiente:

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

Ensayo de quinasa TR-FRET de hPDK1 purificada:

Se realizaron ensayos en placas de microtitulación de 384 pocillos (Greiner, N° de Catálogo 784076). El volumen de reacción (10 µl) contiene en concentraciones finales, MOPS 25 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, KCl 50 mM, BSA 0,1 mg/ml, ATP 5 µM, DTT 5 mM, CHAPS 1 mM, proteína biotinilada AKT1 0,35 µM y hPDK1 0,6-0,9 nM.

Como se ha descrito anteriormente para el protocolo de Centelleo por Proximidad, se preincubó hPDK1 (30 minutos a temperatura ambiente) con compuestos antes de iniciar la fosforilación de AKT1 por adición de sustrato a la mezcla de hPDK1 y compuesto. Las reacciones se interrumpen después de 4-6 horas a temperatura ambiente por adición a concentraciones finales de EDTA 0,02 M, Estreptavidina APC 0,0875 µM (PerkinElmer), anticuerpo de AKT1 (fosfo T308) 0,03 µM (Abcam Inc.), anticuerpo anti-IgG de conejo marcado con Eu Lance 0,00375 µM (PerkinElmer). La unión de anticuerpo alcanza el equilibrio en 30 minutos antes de que la señal se lea en un Lector Multimarcador EnVision™ 2103 (PerkinElmer). Las señales de APC se normalizaron con la señal del Europeo. El procesamiento de datos es el mismo que el descrito para el ensayo de Centello por Proximidad con la excepción de la generación del control "C2" por adición de tampón sin hPDK1 a pocillos de control a t = 0 en lugar de EDTA.

Ensayo de Quinasa de Centelleo por Proximidad (LEADseeker) de hPDK1 purificada usando péptido PDKtide biotinilado:

Se realizaron ensayos en placas de micro titulación de 384 pocillos (Greiner, N° de Catálogo 784075). El volumen de reacción (10 µl) contiene en concentraciones finales, MOPS 25 mM (pH 7,5), MgCl₂ 10 mM, KCl 50 mM, BSA 0,1 mg/ml, ATP 1 µM, ³³PγATP 3 µCi/ml, DTT 5mM, CHAPS 0,5 mM, péptido PDKtide biotinilado 1 µM y hPDK1 0,5 nM.

Los compuestos, valorados en DMSO, se evaluaron a once concentraciones que variaban de 25 µM a 0,4 pM. Las concentraciones de ensayo finales de DMSO no superaban 1%. No se observaron efectos sobre la actividad respecto a controles sin DMSO para hPDK1 a estas cantidades de DMSO. La hPDK1 se preincubó 30 minutos a

temperatura ambiente con compuestos antes de iniciar la fosforilación del péptido PDKtide biotinilado por adición de sustrato a hPDK1/compuesto. Las reacciones se interrumpen después 4 horas a temperatura ambiente por adición de EDTA 50 mM, perlas LEADseeker 5 mg/ml (GE Healthcare) en PBS (10 µl). Se deja que las perlas se asienten durante una noche y se forman imágenes de las muestras en Viewlux (PerkinElmer).

- 5 Los datos para respuestas a concentración de compuesto se representaron como % de Inhibición, calculado con la fórmula de reducción de datos $100 * (1 - [(U1 - C2) / (C1 - C2)])$, frente a la concentración de compuesto, donde
- U es el valor desconocido,
- C1 es el valor de control medio obtenido para DMSO solamente, y
- C2 es el valor de control medio obtenido para reacciones interrumpidas con EDTA a $t = 0$.
- 10 Los datos se ajustan a la curva descrita por:
- $y = (V_{\text{máx}} * x) / (K + x)$ donde
- $V_{\text{máx}}$ es la asíntota superior y
- K es la CI50.
- Los resultados para cada compuesto se registraron como pCI50 calculada de la forma siguiente:
- 15 $pCI50 = -\text{Log}_{10}(K)$.
- Abreviaturas usadas:
- Ahx, ácido aminohexanoico
- APC, Aloficocianina
- ATP, trifosfato de adenosina
- 20 BSA, albúmina de suero bovino
- CHAPS, 3-[3-Cloramidopropil)Dimetilammonio]-1-Propanosulfonato
- DMSO, dimetilsulfóxido
- DTT, Ditiotreitól
- EDTA, ácido etilendiaminotetraacético
- 25 Eu, Europio
- HEPES, ácido N-(2-hidroxi-etil)piperazin-N'-2-etanosulfónico
- HPLC, cromatografía líquida de alto rendimiento/presión
- KCl, Cloruro potásico
- M, molar
- 30 mg, miligramo
- MgCl₂, cloruro de magnesio
- ml, mililitro
- mM, milimolar
- MOPS, ácido 3-morfolinopropanosulfónico
- 35 NaCl, Cloruro sódico
- NCBI, National Center for Biotechnology Information
- nM, nanomolar
- PBS, solución salina tamponada con fosfato

PDK1, Proteína Quinasa 1 Dependiente de 3-Fosfoinositida humana

pM, picomolar

Tris-HCl, clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano

μM, micromolar

5 ELISA de Fosfo-AKT (S473, T308, AKT Total) y fosfo-RSK

Se sembraron células PC3 (ATCC, Manassas, VA) en placas de fondo plano de 96 pocillos (Corning, Lowell, MA) a una densidad de 15.000 células/pocillo en medio RPMI 1640 complementado con FBS a 10%. Las células se incubaron a 37°C, CO₂ a 5% durante 18-20 h. Los compuestos (disueltos en DMSO a 100%) se diluyeron en una dilución de 3 veces de 11 puntos en DMSO. Las soluciones madre de dilución del compuesto se diluyeron adicionalmente en RPMI 1640 con FBS a 10% y se añadieron a cada pocillo de células. Se usó DMSO sin compuesto en pocillos de control. La concentración final de DMSO en cada pocillo era de 0,15%. Después de 6 horas a 37°C las células se lavaron con PBS frío (sin calcio ni magnesio) y se lisaron en tampón de lisis (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD) complementado con 1 comprimido de inhibidor de proteasas/10 ml (Roche, Indianapolis, IN), NaF 10 mM e inhibidor de fosfatasa Sigma 1 y 2 200 μl/10 ml (Sigma Aldrich, St. Louis, MO) durante 30 min a 4°C. Todos los lavados se realizaron en un lavador de placas Bio Tek ELx405 (Bio Tek Instruments, Winooski, VT).

Se prepararon placas de ELISA (Meso Scale Discovery; AKT Duplex, cat. N41100B-1; fosfo AKT, cat. N411CAB-1; RSK, cat. N41ZB-1) por adición de tampón de bloqueo (Bloqueante A a 3% diluido en tampón de lavado (Meso Scale Discovery) para ensayo de dúplex de AKT y ensayos de fosfo AKT; Bloqueante A a 5%/Bloqueante B a 1% en solución salina tamponada con Tris para RSK) durante 1 hora y se lavaron con tampón de lavado. Los lisados se transfirieron a pocillos de ensayo y se incubaron durante una noche a 4°C. Después del lavado con tampón de lavado, se añadió tampón de detección (Bloqueante A a 1% en tampón de lavado para dúplex de AKT y fosfo AKT o Bloqueante A a 1% en TBS para RSK) con anticuerpos apropiados. La detección de dúplex de AKT y fosfo AKT se realizó usando anticuerpos de detección sulfo-marcados (Meso Scale Discovery). La detección de fosfo-RSK se realizó secuencialmente con anti-fosfo-RSK1 (S221)/RSK2 (S227) (R&D systems, Minneapolis, MN, cat. AF892) y anticuerpo de cabra anti-conejo sulfo-marcado (cat R32AB-1; Meso Scale Discovery). Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavaron con tampón de lavado. Las placas se leyeron en un SECTOR™ Imager 6000 (Meso Scale Discovery) usando el programa informático Workbench (Meso Scale Discovery) después de la adición de tampón de lectura (Meso Scale Discovery) a cada pocillo. Para el análisis, las señales de fosfo-AKT (S473) se normalizaron para AKT total, mientras que las señales de fosfo-AKT (T308) y fosfo-RSK se analizaron sin normalización. Todos los valores se expresaron como porcentaje de los controles tratados con DMSO. Se determinaron las CI₅₀ a partir de las curvas de inhibición usando el programa informático XLfit4 (IDBS, Guildford, Reino Unido).

Ensayos de Proliferación Celular

Se sembraron células en placas a 5000 células/pocillo en medio de cultivo completo en placas de 96 pocillos capaces de lectura superior blancas (Thermo-Fisher, Waltham, MA) y se dejó que se adhirieran durante una noche en un incubador humidificador a 37°C complementado con CO₂ al 5%. Se usaron placas por duplicado para cada línea celular. Los compuestos se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron directamente a cada pocillo para dar un intervalo de concentración de compuesto final de 10 pM a 30 μM en una serie de dilución de 3 veces. La concentración final de DMSO era de 0,3% por pocillo. Después las células se devolvieron al incubador durante 72 h. Se añadió reactivo Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) a cada pocillo y las placas se balancearon suavemente durante 2 min. Se dejó que se desarrollara la señal quimioluminiscente a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de los cuales se midió la luminiscencia usando un lector de placas Envision (Wallac/Perkin Elmer, Waltham, MA). Se expresó el crecimiento celular como porcentaje de las células en los pocillos de control de DMSO y la CI₅₀ para cada compuesto se determinó a partir de las curvas de inhibición usando el programa informático XLfit4 (IDBS, Guildford, Reino Unido).

Los compuestos de la invención se ensayaron para determinar la actividad frente a PDK1 en uno o más de los ensayos anteriores.

Los compuestos de los Ejemplos 1 a 229 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban un valor de CI₅₀ ≤ 1,0 μM frente a PDK1 de longitud completa.

Los compuestos de los ejemplos 14, 46, 71, 75, 177, 181, 184, 199 y 200 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaba un valor de CI₅₀ < 150 nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 177 presentaba un valor de CI₅₀ igual a 25 nM frente a la PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.

Los compuestos de los ejemplos 2, 10, 38, 51, 61 y 74 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban una $CI_{50} < 100$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 61 presentaba un valor de CI_{50} igual a 10 nM frente a PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.

- 5 Los compuestos de los ejemplos 111, 120, 154, 203, 209, 211, 212, 214, 217 y 221 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban una $CI_{50} < 50$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 214 presentaba un valor de CI_{50} igual a 2,0 nM frente a la PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.
- 10 Los compuestos de los ejemplos 67, 78, 80, 83, 85, 142, 149, 161 y 173 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban una $CI_{50} < 20$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 173 presentaba un valor de CI_{50} igual a 7,9 nM frente a la PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.
- 15 De los Ejemplos 1 a 229, 146 se ensayaron en general en al menos un procesamiento experimental para inhibición de la fosforilación de AKT en T308 en células PC-3 como se ha descrito anteriormente. De los 146 ejemplos ensayados, 86 compuestos presentaban una $CI_{50} < 5$ μ M. En al menos un procesamiento experimental los Ejemplos 49, 67, 77, 78, 81, 83, 86, 121, 150, 161, 176, 212 y 221 presentaban un valor de $CI_{50} < 1,0$ μ M.

- 20 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran mediante lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones exactas descritas en este documento y que se reservan los derechos para todas las modificaciones que se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

- 25 Se prepararon placas de ELISA (Meso Scale Discovery; AKT Duplex, cat. N41100B-1; fosfo AKT, cat. N411CAB-1; RSK, cat. N41ZB-1) por adición de tampón de bloqueo (Bloqueante A a 3% diluido en tampón de lavado (Meso Scale Discovery) para ensayo de dúplex de AKT y ensayos de fosfo AKT; Bloqueante A a 5%/Bloqueante B a 1% en solución salina tamponada con Tris para RSK) durante 1 hora y se lavaron con tampón de lavado. Los lisados se transfirieron a pocillos de ensayo y se incubaron durante una noche a 4°C. Después del lavado con tampón de lavado, se añadió tampón de detección (Bloqueante A a 1% en tampón de lavado para dúplex de AKT y fosfo AKT o Bloqueante A a 1% en TBS para RSK) con anticuerpos apropiados. La detección de dúplex de AKT y fosfo AKT se realizó usando anticuerpos de detección sulfo-marcados (Meso Scale Discovery). La detección de fosfo-RSK se realizó secuencialmente con anti-fosfo-RSK1 (S221)/RSK2 (S227) (R&D systems, Minneapolis, MN, cat. AF892) y anticuerpo de cabra anti-conejo sulfo-marcado (cat R32AB-1; Meso Scale Discovery). Las placas se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente y se lavaron con tampón de lavado. Las placas se leyeron en un SECTOR™ Imager 6000 (Meso Scale Discovery) usando el programa informático Workbench (Meso Scale Discovery) después de la adición de tampón de lectura (Meso Scale Discovery) a cada pocillo. Para el análisis, las señales de fosfo-AKT (S473) se normalizaron para AKT total, mientras que las señales de fosfo-AKT (T308) y fosfo-RSK se analizaron sin normalización. Todos los valores se expresaron como porcentaje de los controles tratados con DMSO. Se determinaron las CI_{50} a partir de las curvas de inhibición usando el programa informático XLfit4 (IDBS, Guildford, Reino Unido).
- 30
- 35

Ensayos de Proliferación Celular

- 40 Se sembraron células en placas a 5000 células/pocillo en medio de cultivo completo en placas de 96 pocillos capaces de lectura superior blancas (Thermo-Fisher, Waltham, MA) y se dejó que se adhirieran durante una noche en un incubador humidificador a 37°C complementado con CO_2 al 5%. Se usaron placas por duplicado para cada línea celular. Los compuestos se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) y se añadieron directamente a cada pocillo para dar un intervalo de concentración de compuesto final de 10 pM a 30 μ M en una serie de dilución de 3 veces. La concentración final de DMSO era de 0,3% por pocillo. Después las células se devolvieron al incubador durante 72 h.
- 45 Se añadió reactivo Cell Titer Glo (Promega, Madison, WI) a cada pocillo y las placas se balancearon suavemente durante 2 min. Se dejó que se desarrollara la señal quimioluminiscente a temperatura ambiente durante 10 minutos, después de los cuales se midió la luminiscencia usando un lector de placas Envision (Wallac/Perkin Elmer, Waltham, MA). Se expresó el crecimiento celular como porcentaje de las células en los pocillos de control de DMSO y la CI_{50} para cada compuesto se determinó a partir de las curvas de inhibición usando el programa informático XLfit4 (IDBS, Guildford, Reino Unido).
- 50

Los compuestos de la invención se ensayaron para determinar la actividad frente a PDK1 en uno o más de los ensayos anteriores.

- 55 Los compuestos de los Ejemplos 1 a 229 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban un valor de $CI_{50} \leq 1,0$ μ M frente a PDK1 de longitud completa.

Los compuestos de los ejemplos 14, 46, 71, 75, 177, 181, 184, 199 y 200 se ensayaron en general de acuerdo con

los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaba un valor de $CI_{50} < 150$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 177 presentaba un valor de CI_{50} igual a 25 nM frente a la PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.

5 Los compuestos de los ejemplos 2, 10, 38, 51, 61 y 74 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban una $CI_{50} < 100$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 61 presentaba un valor de CI_{50} igual a 10 nM frente a PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.

10 Los compuestos de los ejemplos 111, 120, 154, 203, 209, 211, 212, 214, 217 y 221 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban una $CI_{50} < 50$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 214 presentaba un valor de CI_{50} igual a 2,0 nM frente a la PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.

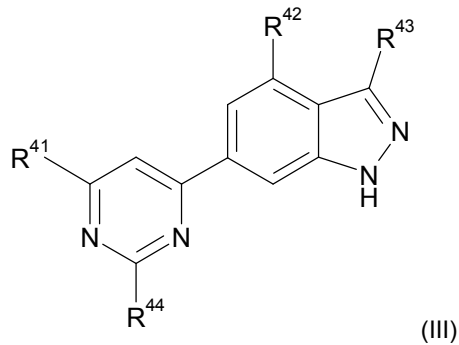
15 Los compuestos de los ejemplos 67, 78, 80, 83, 85, 142, 149, 161 y 173 se ensayaron en general de acuerdo con los ensayos enzimáticos de PDK1 anteriores y en al menos un procesamiento experimental presentaban una $CI_{50} < 20$ nM frente a la PDK1 de longitud completa. En al menos un procesamiento experimental el Ejemplo 173 presentaba un valor de CI_{50} igual a 7,9 nM frente a la PDK1 de longitud completa usando el ensayo de sustrato PDKtide.

20 De los Ejemplos 1 a 229, 146 se ensayaron en general en al menos un procesamiento experimental para inhibición de la fosforilación de AKT en T308 en células PC-3 como se ha descrito anteriormente. De los 146 ejemplos ensayados, 86 compuestos presentaban una $CI_{50} < 5$ μ M. En al menos un procesamiento experimental los Ejemplos 49, 67, 77, 78, 81, 83, 86, 121, 150, 161, 176, 212 y 221 presentaban un valor de $CI_{50} < 1,0$ μ M.

25 Aunque las realizaciones preferidas de la invención se ilustran mediante lo anterior, debe entenderse que la invención no se limita a las instrucciones exactas descritas en este documento y que se reservan los derechos para todas las modificaciones que se incluyen en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (III):



en la que:

R⁴¹ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- hidrógeno,
- metilo,
- trifluorometilo,
- etilo,
- propilo,
- isopropilo,
- terc-butilo,
- sec-butilo,
- ciclopropilo,
- ciclobutilo,
- ciclopentilo,
- ciclohexilo,
- metoxi,
- etoxi,
- isopropoxi,
- tiometilo,
- tioetilo,

-N(R⁵⁵)(R⁵⁶), donde R⁵⁵ es H y R⁵⁶ se seleccionan entre: fenilo, etilo, propilo, isopropilo, terc-butilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, alquilo C₁-C₆, y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido con fenilo o ciclohexilo,

- amino,
- fenilo,
- fenilo sustituido con uno a tres R⁴⁷,
- tiazolilo,
- tienilo,
- furanilo,

piridilo,
 azetidino,
 pirrolidino,
 piperidino,
 morfolino,
 tiomorfolino,
 pirano,
 hexahidro-1*H*-azepina,

heterocicloalquilo sustituido con uno a tres R⁴⁸, donde el heterocicloalquilo se selecciona entre: azetidino, pirrolidino, piperidino, morfolino, tiomorfolino, pirano y hexahidro-1*H*-azepina;

R⁴² se selecciona entre el grupo que consiste en:

hidrógeno,
 halo,
 furano,

-NH-(CH₂)_n-R⁶¹, donde R⁶¹ se selecciona entre: hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, fenoxi, fenoxi sustituido con uno a tres R⁴⁷, heteroarilo y heteroarilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, y n es 1, 2 ó 3, y

-O-(CH₂)_n-R⁶¹, donde R⁶¹ se selecciona entre: hidrógeno, trifluorometilo, fenilo, fenilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, fenoxi, fenoxi sustituido con uno a tres R⁴⁷, heteroarilo y heteroarilo sustituido con uno a tres R⁴⁷, y n es 1, 2 ó 3,

R⁴³ se selecciona entre: hidrógeno, -NH₂ y alquilo C₁-C₃; y

R⁴⁴ se selecciona entre: hidrógeno, NH₂ y NH-alquilo C₁-C₃;

donde,

cada R⁴⁸ se selecciona independientemente entre:

hidroxi,
 ciano,
 oxo,
 flúor,
 cloro,
 trifluorometilo,
 alquilo C₁-C₄,
 cicloalquilo C₃-C₇
 pirazolilo,
 imidazolilo,
 azabenzimidazolilo,
 benzimidazolilo,
 benzimidazolilo sustituido con uno a tres R⁴⁷,
 1*H*-benzimidazol-2-ilo,
 4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-benzimidazol-2-ilo,

5-cloro-1*H*-benzoimidazol-2-ilo,
 5-fluoro-1*H*-benzoimidazol-2-ilo,
 5-metil-1*H*-benzoimidazol-2-ilo,
 5-metoxi-1*H*-benzoimidazol-2-ilo,
 1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridin-2-ilo,
 1*H*-imidazo[4,5-*b*]piridin-2-ilo,
 4-(1,1-dimetiletil)-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-fenil-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-metil-5-fenil-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-(3-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-(4-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-(3-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,
 4-(4-metoxifenil)-1*H*-imidazol-2-ilo,
 hidroxialquilo C₁-C₄,
 -C(O)NH₂,
 -C(O)NHCH₃,
 -C(O)N(CH₃)₂,

-C(O)NR⁸⁰⁰R⁸⁰¹, donde R⁸⁰⁰ es hidrógeno y R⁸⁰¹ se selecciona entre: etilo, propilo, isopropilo, butilo, sec-butilo, isopentilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclohexilo, 3-metilciclohexilo, 4-metilciclohexilo, 4-etilciclohexilo, 4-hidroxiciclohexilo, (1*R*)-1-ciclohexiletilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 3-clorofenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, piranilo, feniletilo, bencilo, (1*S*)-1-feniletilo, (1*R*)-1-feniletilo, 1-metil-1-feniletilo, 2-metoxibencilo, 3-metoxibencilo, 4-metoxibencilo, 2-fluorobencilo, 3-fluorobencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 4-piridinilmetilo, 1-metil-1*H*-pirazol-5-ilo y 1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-ilo,

-OC(O)NHR⁸¹⁰, donde R⁸¹⁰ se selecciona entre: metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo y bencilo, y

-NHC(O)OR⁹⁰¹, donde R⁹⁰¹ se selecciona entre: metilo, etilo, isopropilo, ciclobutilo, terc-butilo, ciclopentilo, ciclohexilo y bencilo; y

cada R⁴⁷ se selecciona independientemente entre:

halo,

ciano,

hidroxi,

amino,

alquilamino C₁-C₄,

dialquilamino C₁-C₄,

alquilo C₁-C₃ y

alcoxi C₁-C₃;

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

2. Un compuesto seleccionado entre:

6-{2-Amino-6-[2-(fenilmetil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-[2-(metiloxi)fenil]etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-clorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-(2-feniletil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-fluorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(2-clorofenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(2-metilfenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[2-(3-metilfenil)etil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[1-(fenilmetil)ciclopropil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-[(1*R*)-1-metil-2-feniletil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-2,4-pirimidinadiamina;
 4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]benzamida;
N-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}benzamida;
N-{[(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}bencenosulfonamida;
N-{[(2*R*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}-2,2-dimetilpropanamida;
 [(2*R*,5*R*)-4-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}carbamato de metilo;
N-{[(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}metanosulfonamida;
N-{[(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metil}ciclohexanosulfonamida;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-metil-*N*⁴-fenil-2,4-pirimidinadiamina;
 Fenilcarbamato de [(2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil]metilo;
N-{[(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil]benzamida};
N-{[(3*S*,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil]-2-fenilacetamida};
 [(3*S*,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(ciclohexilmetil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida};
 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(2*R*,5*R*)-2-(aminometil)-5-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-[(2*R*,5*R*)-5-metil-2-[(fenilmetil)amino]metil]-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[6-[(2*R*,5*R*)-2-[(Dimetilamino)metil]-5-metil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
*N*⁴-Ciclopentil-6-[6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(1-pirrolidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-(metilamino)-6-[(2*R*)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;
 3-1(3*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
 3-[(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil]-1,3-oxazolidin-2-ona;
 6-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiltio)-1*H*-indazol-3-amina;

{(3R,5R)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo;
N-{(3R,5R)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}-*N*-3,3-trimetilbutanamida;
 {(3R,5R)-1-[2-amino-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo;
 {(3R,5R)-5-metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilmetilo;
 {(3R,5R)-1-[2-amino-6-(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo;

o una sal de los mismos, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1, seleccionado de:

6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-fenil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(fenilmetil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-(metiltio)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(4-tiomorfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-etil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-(1-metiletil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-ciclopentil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*^A-ciclohexil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-(1-azetidil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-(Metilamino)-6-(1-piperidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-6-fenil-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-(3-fenilpropil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[2-(feniloxi)etil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(5-metil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 2-(3-[[3-Amino-6-(2-amino-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-4-il]amino]propil)fenol;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(2-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(4-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(4-piridinil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-4-il)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(feniloxi)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-*N*^A-[3-(3-fluorofenil)propil]-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[(3-fenilpropil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina;

6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[[3-(feniloxi)propil]oxi]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-4-pirimidinil)-4-[(2,2,2-trifluoroetil)oxi]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-[2-Amino-6-(4-morfolinil)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(dimetilamino)-4-pirimidinil]-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-[3-Amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-*N*⁴-etil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(2-Amino-6-metil-4-pirimidinil)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(2-amino-6-metil-4-pirimidinil)-*N*⁴-(2-feniletil)-1*H*-indazol-3,4-diamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(ciclohexilmetil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-{2-Amino-6-[2-(metiloxi)fenil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[2-(1-metiletil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(2-metil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2-feniletil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-[2-Amino-6-(hexahidro-1*H*-azepin-1-il)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(metiloxi)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(2-ciclopropil-1-pirrolidinil)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 Cis-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 Cis-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-[(2-clorofenil)metil]-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-ciclopropil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(3-fenilpropil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(1,1-dimetil-2-feniletil)-2,4-pirimidinadiamina;
 1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-3-pirrolidinacarboxamida;
 (2*S*,5*R*)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 {1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
N-{1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida;
 6-{2-Amino-6-[2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(1,1-dimetiletil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-(2-metilpropil)-2,4-pirimidinadiamina;
 6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-*N*⁴-propil-2,4-pirimidinadiamina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 4-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-fenil-3-piperidinacarboxamida;
 (3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-N-Ciclohexil-1-[6-(1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-1-[6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-1-[6-(1H-Indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-6-Metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-N-Ciclohexil-6-metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-6-Metil-1-[2-(metilamino)-6-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6R)-1-[6-(3-Amino-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 cis-1-[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-N-(fenilmetil)-3-pirrolidinacarboxamida;
 4-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-morfolinacarboxamida;
 6-(2-Amino-6-{2-[4-(4-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[2-(4-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-6-{2-[4-(3-clorofenil)-1H-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(2-{4-[4-(metiloxi)fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-4-fluoro-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida;
 6-{2-Amino-6-[2-(1H-imidazo[4,5-c]piridin-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;
 6-[2-Amino-6-(2-{4-[3-(metiloxi)fenil]-1H-imidazol-2-il}-4-morfolinil)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina;
 6-(2-Amino-6-{2-[5-(metiloxi)-1H-benzoimidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1H-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[2-(4-metil-5-fenil-1H-imidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[2-(5-cloro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[2-(5-fluoro-1H-benzoimidazol-2-il)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;
 (3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-fenil-3-piperidinacarboxamida;
 {(1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-1,1-dimetiletilo;
 {(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo;
 Cis-1-[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclopentil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 Cis-1-[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-(fenilmetil)-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida;
 (3R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-fenil-3-piperidinacarboxamida;
 {1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de cis-ciclopentilo;
 (3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(4-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(3-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida;

(3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3,4-difluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(2-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-fluorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(2-metilfenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[4-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[3-(metiloxi)fenil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(3-clorofenil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-piridinilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-(1,3-dimetil-1*H*-pirazol-5-il)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[4-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclopentil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[(1*R*)-1-ciclohexiletil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[3-fluorofenil]metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-[4-metilfenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-[4-fluorofenil]metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(3-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(2-feniletil)-3-piperidinacarboxamida;
 (3S,6*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(4-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;
 6-{2-(Metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 4-(Etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina;
 {(3*R*,6*S*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 {(3*R*,6*S*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 {(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-2-morfolinil}metanol;
 (2*S*,5*R*)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-fenil-2-morfolinacarboxamida;
 (2*S*,5*R*)-4-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-5-metil-2-morfolinacarboxamida;
 (2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida;
 6-(2-Amino-6-{2-[4-(2-clorofenil)-1*H*-imidazol-2-il]-4-morfolinil}-4-pirimidinil)-1*H*-indazol-3-amina;
 4-Fluoro-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;

6-{2-(Metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;

6-{2-(Metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina;

N⁴-Metil-6-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3,4-diamina;

4-(2-Furanil)-6-{2-(metilamino)-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1H-indazol-3-amina;

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-[(1-metiletil)oxi]-1H-indazol-3-amina;

(2S,5R)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-etil-N-fenil-2-morfolinacarboxamida;

(2S,5R)-4-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida;

(2S,5R)-4-[6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-N-fenil-2-morfolinacarboxamida;

(2S,5R)-4-[6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N-ciclohexil-5-etil-2-morfolinacarboxamida;

(2S,5R)-4-[6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-etil-N-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida;

6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina;

6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-fluoro-1H-indazol-3-amina;

6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina;

6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-N⁴-metil-1H-indazol-3,4-diamina;

6-[6-[(3R)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(etiloxi)-1H-indazol-3-amina;

6-{2-(Metilamino)-6-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina;

4-(Etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(2R)-2-metil-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-[(1S)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-[[2-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-[[3-(metiloxi)fenil]metil]-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-[[2-fluorofenil]metil]-6-metil-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-[(1R)-1-feniletil]-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(1-metil-1-feniletil)-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-N-(4-etilciclohexil)-6-metil-3-piperidinacarboxamida;

(3S,6R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-6-metil-N-(2-metilciclohexil)-3-piperidinacarboxamida;

6-[6-[(2R,5R)-2,5-Dimetil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1H-indazol-3-amina;

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1H-indazol-3-amina;

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina;

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-(1-metiletil)-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1H-indazol-3-amina;

6-{2-Amino-6-[(3R)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina;

{(3R)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1H-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;

{(3R)-1-[6-(3-Amino-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato 1,1-dimetiletilo;

{(3R)-1-[6-(3-Amino-4-(metiloxi)-1H-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;

6-{2-(Metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1H-indazol-3-amina;

6-{2-(Metilamino)-6-[(2S)-2-(trifluorometil)-1-pirrolidinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
N-{(3*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}benzamida;
 {(3*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de fenilmetilo;
 {(3*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclopentilo;
 {(3*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclobutilo;
 {(3*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de ciclohexilo;
 {(3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 ((3*R*,5*R*)-1-[2-amino-6-[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 {(3*R*,5*R*)-1-[6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 {(3*R*,5*R*)-1-[6-[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
 {(3*R*)-1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-3-piperidinil}carbamato de 1-metiletilo;
 6-[6-[(2*R*)-2-Etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 4-(Etiloxi)-6-[6-[(2*R*)-2-etil-1-pirrolidinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-1*H*-indazol-3-amina; y
 1-[2-amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-L-prolinamida;

o una sal de los mismos, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1 seleccionado entre:

6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-etil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;
 1-[2-amino-6-(3-amino-4-fluoro-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-(trifluorometil)-3-piperidinacarboxamida;
 4-(etiloxi)-6-{2-(metilamino)-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;
 (3*S*,6*R*)-1-[6-[3-amino-4-(metiloxi)-1*H*-indazol-6-il]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-6-metil-*N*-(fenilmetil)-3-piperidinacarboxamida;

o una sal de los mismos, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1 seleccionado entre:

6-{2-Amino-6-[(3*R*)-3-metil-4-morfolinil]-4-pirimidinil}-1*H*-indazol-3-amina;

o una sal del mismo, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

6. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1 seleccionado entre:

(3*S*,6*R*)-1-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-*N*-ciclohexil-6-metil-3-piperidinacarboxamida;

o una sal del mismo, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

7. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1 seleccionado entre:

(2*S*,5*R*)-4-[6-(3-Amino-1*H*-indazol-6-il)-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-5-metil-*N*-(fenilmetil)-2-morfolinacarboxamida;

o una sal del mismo, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1 seleccionado entre:

6-[6-[(3*R*)-3-Etil-4-morfolinil]-2-(metilamino)-4-pirimidinil]-4-(etiloxi)-1*H*-indazol-3-amina;

o una sal del mismo, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

9. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 1 seleccionado entre:

{{(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}carbamato de 1,1-dimetiletilo;
o una sal del mismo, incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10. Un compuesto de Fórmula (III) como se describe en la reivindicación 2 seleccionado entre:

{{(3*R*,5*R*)-1-[2-Amino-6-(3-amino-1*H*-indazol-6-il)-4-pirimidinil]-5-metil-3-piperidinil}metilcarbamato de 1,1-dimetiletilo;
o una sal del mismo incluyendo una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Una combinación farmacéutica que comprende cantidades terapéuticamente eficaces de:

a) un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10; y

b) al menos un agente anti-neoplásico.

13. Un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una combinación como se reivindica en la reivindicación 12, para uso en terapia médica.

14. Un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una combinación como se reivindica en la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de o la disminución de la gravedad de cáncer.

15. Un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento de diabetes, rechazo de trasplantes/injertos, psoriasis o colitis.

16. El uso de un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o de una combinación como se reivindica en la reivindicación 12, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de o la disminución de la gravedad de cáncer.

17. El uso de un compuesto o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de diabetes, rechazo de trasplantes/injertos, psoriasis o colitis.

18. El compuesto para uso según la reivindicación 14 o el uso según la reivindicación 16, donde dicho cáncer se selecciona de: cerebral (gliomas), glioblastomas, síndrome de Bannayan-Zonana, enfermedad de Cowden, enfermedad de Lhermitte-Duclos, cáncer de mama, de colon, de cabeza y cuello, de riñón, de pulmón, de hígado, melanoma, ovárico, pancreático, de próstata, sarcoma y de tiroides.