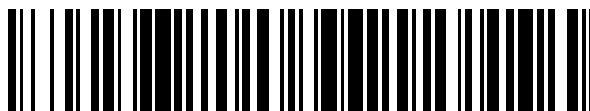


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 556 946**

51 Int. Cl.:

**C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 403/12** (2006.01)  
**A61K 31/505** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**C07D 231/56** (2006.01)  
**C07D 235/08** (2006.01)  
**C07D 239/30** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2001 E 09159138 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.10.2015 EP 2311825**

54 Título: **Pirimidinaminas como moduladores de la angiogénesis**

30 Prioridad:

**21.12.2000 US 257526 P**  
**16.01.2001 US 262403 P**

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

**21.01.2016**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)**  
**Lichtstrasse 35**  
**4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BOLOOR, AMOGH;**  
**CHEUNG, MUI;**  
**DAVIS, RONDA;**  
**HARRIS, PHILIP ANTHONY;**  
**HINKLE, KEVIN;**  
**MOOK, ROBERT ANTHONY JR;**  
**STAFFORD, JEFFERY ALAN y**  
**VEAL, JAMES MARTIN**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 556 946 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

Pirimidinaminas como moduladores de la angiogénesis

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a derivados de pirimidina, a composiciones y medicamentos que contienen a los mismos, así como a procesos para la preparación y uso de dichos compuestos, composiciones y medicamentos. Dichos derivados de pirimidina son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a la angiogénesis inadecuada o patológica.

El proceso de la angiogénesis es el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. En el presente documento se describe que la angiogénesis implica: (i) la activación de células endoteliales; (ii) el aumento de la permeabilidad vascular; (iii) la posterior disolución de la membrana basal y la extravasación de los componentes plasmáticos, dando lugar a la formación de una matriz extracelular provisional de gel de fibrina; (iv) la proliferación y movilización de células endoteliales; (v) la reorganización de células endoteliales modificadas para formar capilares funcionales (vi) formación de bucles capilares; (vii) deposición de membrana basal y reclutamiento de células perivasculares en los vasos recién formados. La angiogénesis normal está activa durante el crecimiento tisular desde el desarrollo embrionario hasta la madurez y después entra en un periodo de relativa quiescencia durante la edad adulta. La angiogénesis normal también se activa durante la curación de heridas y en determinados estadios del ciclo reproductivo femenino. La angiogénesis inadecuada o patológica se ha relacionado con varias patologías, incluyendo diversas retinopatías, enfermedad isquémica, aterosclerosis, trastornos inflamatorios crónicos y el cáncer. El papel de la angiogénesis en las patologías se discute, por ejemplo, en Fan et al, Trends in Pharmacol Sci. 16:54-66; Shawver et al, DDT Vol. 2, N.º 2 febrero de 1997; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27-31.

En el cáncer, se ha demostrado que el crecimiento de los tumores sólidos es dependiente de la angiogénesis. La progresión de las leucemias así como la acumulación de fluido asociado a la ascitis maligna y las efusiones pleurales también implican a factores pro-angiogénicos. (Véase Folkmann, J., J. Nat'l. Cancer Inst., 1990, 82, 4-6). Por consiguiente, el uso de las rutas proangiogénicas como diana es una estrategia que se está persiguiendo ampliamente para proporcionar nuevos agentes terapéuticos en estas áreas de gran necesidad médica no satisfecha.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores, denominados receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) son claves para el proceso de la angiogénesis. Los papeles que desempeñan el VEGF y los VEGFR en la vascularización de tumores sólidos, la progresión de cánceres hematopoyéticos y la modulación de la permeabilidad vascular han causado un gran interés en la comunidad científica. El VEGF es un polipéptido que se ha relacionado con la angiogénesis inadecuada o patológica (Pinedo, H.M. et al The Oncologist, Vol.5, N.º 90001, 1-2, Abril 2000). Los VEGFR son proteínas tirosina cinasa (PTK) que cataliza la fosforilación de restos de tirosina específicos en proteínas implicadas en la regulación del crecimiento, diferenciación y supervivencia celular (A.F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S.A. Courtneidge, Dev. Supp.I, 1993, 57-64; J.A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R.F. Paulson, Semin. Immunol., 1995, 7(4), 267-277; A.C. Chan, Curr. Opin. Immunol., 1996, 8(3), 394-401).

Se han identificado tres receptores PTK para VEGF: VEGFR1 (Flt-1); VEGFR2 (Flk-1 y KDR) y VEGFR3 (Flt-4). Estos receptores están implicados en la angiogénesis y participan en la transducción de señales (Mustonen, T. et al J. Cell Biol. 1995:129:895-898; Ferrara y Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997; McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, N.º 90001,3-10, Abril 2000).

VEGFR2, que es un receptor transmembrana de PTK expresado principalmente en células endoteliales, es particularmente interesante. La activación de VEGFR2 por VEGF es una etapa crítica en la ruta de transducción de señales que inicia la angiogénesis tumoral. La expresión de VEGF puede ser constitutiva en células tumorales y puede también regularse positivamente en tejidos tanto tumorales como asociados del hospedador. El ligando VEGF activa a VEGFR2 uniéndose a su sitio de unión a VEGF extracelular. Esto da lugar a la dimerización de los VEGFR y a la autofosforilación de los restos de tirosina en el dominio intracelular de cinasa de VEGFR2. El dominio de cinasa actúa para transferir un fosfato desde el ATP a los restos de tirosina, proporcionando de este modo sitios de unión para proteínas de señalización aguas abajo de VEGFR2, dando lugar en última instancia a la angiogénesis (Ferrara y Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997; McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, N.º 90001,3-10, Abril 2000.)

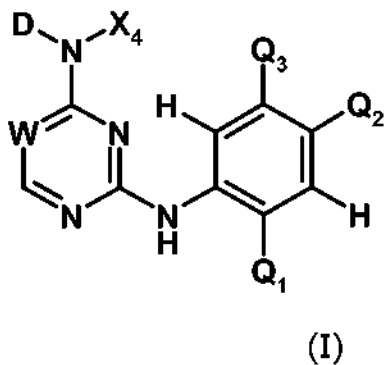
Por consiguiente, el antagonismo del dominio de cinasa de VEGFR2 podría bloquear la fosforilación de restos de tirosina y servir para romper el inicio de la angiogénesis. Específicamente, la inhibición en el sitio de unión a ATP del dominio de cinasa de VEGFR2 podría prevenir la unión de ATP y evitar la fosforilación de restos de tirosina. Dicha alteración de la ruta de transducción de señales proangiogénicas asociada a VEGFR2 debería inhibir por lo tanto la angiogénesis tumoral y por lo tanto proporcionar un tratamiento potente para el cáncer u otros trastornos asociados a una angiogénesis inadecuada.

Los presentes inventores han descubierto nuevos compuestos derivados de pirimidina que son inhibidores de la actividad de cinasa de VEGFR2. Dichos derivados de pirimidina son útiles en el tratamiento de trastornos, incluyendo

el cáncer, asociados a una angiogénesis inadecuada.

**Breve sumario de la invención**

5 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de Fórmula (I):

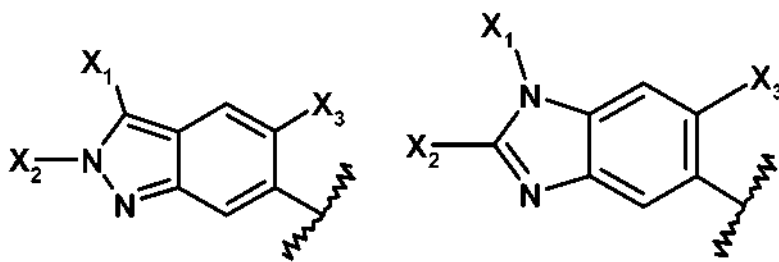


o una sal o solvato del mismo:

10

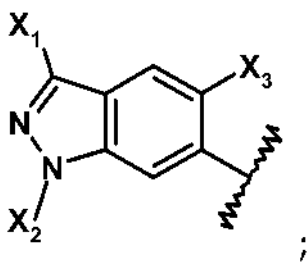
en la que:

D es



15

o



20

X<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H, o

p es 1, 2, o 3;

t es 0 o 1;

25

W es C-R, en el que R es hidrógeno,

Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>;

Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup> cuando Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup> cuando Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup>;

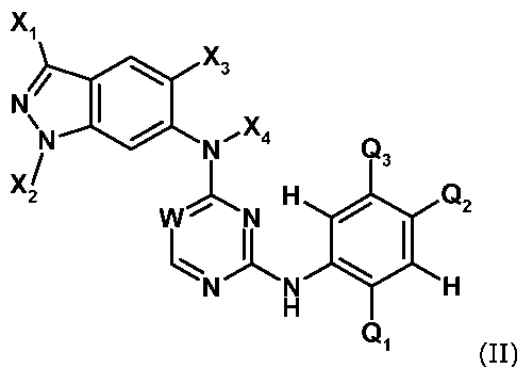
en la que

30

Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización preferida, Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en la que A<sup>1</sup> es

5 hidrógeno o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>; y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en el que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente seleccionados entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización preferida, Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>; y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente seleccionado entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

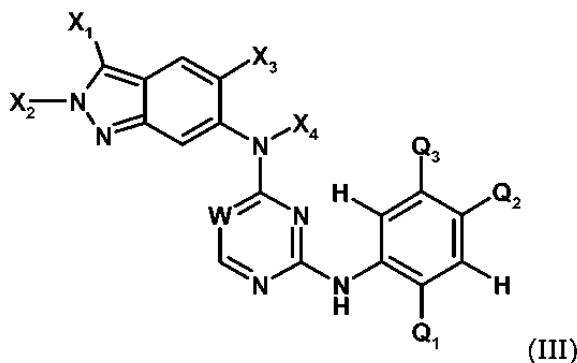
10 En un segundo aspecto se divulga un compuesto de Fórmula (II):



15 o una sal o un solvato, en la que:

- X<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- X<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, C(O)R<sup>1</sup> o aralquilo;
- X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;
- 20 X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, heteroaralquilo, cianoalquilo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>;
- p es 1, 2, o 3;
- t es 0 o 1;
- W es N o C-R, en el que R es hidrógeno, halógeno o ciano;
- 25 Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;
- Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>;
- Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup> cuando Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup> cuando Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup>;
- en la que
- 30 A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, -OR<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es oxígeno y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1;
- Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O), o C(O); y
- Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, arilo, arilamino, aralquilo, aralcoxi o heteroarilo,
- 35 R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;
- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>5</sup> y -C(O)R<sup>5</sup>; R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>; y cuando Z es oxígeno después Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>.

En un tercer aspecto se divulga un compuesto de Fórmula (III):



40 o una sal o solvato del mismo:



terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

5 En un sexto aspecto se divulga un método de tratar un trastorno en un mamífero, estando dicho trastorno mediada por actividad VEGFR2 inapropiada, que incluye la administración a dicho mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

10 En un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal o un solvato, para su uso en terapia.

15 En un octavo aspecto de la presente invención se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de VEGFR2.

20 En un noveno aspecto se divulga un método para tratar un trastorno en un mamífero, estando dicho trastorno mediado por la actividad inadecuada de VEGFR2, que incluye: administrar a dicho mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo y (ii) un agente para inhibir la función de receptor de factor de crecimiento.

25 En un décimo aspecto se divulga un método para tratar un trastorno en un mamífero, estando dicho trastorno caracterizado por una angiogénesis inadecuada, que incluye: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

30 En un undécimo aspecto se divulga un método para tratar un cáncer en un mamífero que incluye administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato del mismo.

35 En un duodécimo aspecto se divulga un método para tratar el cáncer en un mamífero que incluye administrar a dicho mamífero cantidades terapéuticamente eficaces de (i) un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato y (ii) al menos una terapia anticáncer adicional.

40

### **Descripción detallada de la invención**

45 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa aquella cantidad de un fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que se esté buscando, por ejemplo, por un investigador o médico. Además, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que en comparación con un sujeto correspondiente que no haya recibido dicha cantidad, de cómo resultado un mejor tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario o una disminución en la velocidad de progresión de una enfermedad o trastorno. La expresión también incluye dentro de su alcance cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

50 Como se usa en el presente documento, el término "inferior" se refiere a un grupo que tiene entre uno y seis carbonos.

55 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo", se refiere a una cadena de hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a doce átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro o perfluoroalquilo inferior, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "alquilo" como se usan en el presente documento incluyen, pero sin limitación, n-butilo, n-pentilo, isobutilo e isopropilo y similares.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos 1 y a lo sumo 4, átomos de carbono. Los ejemplos de grupos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo.

65 De manera similar, las expresiones "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refieren a un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos 1 y a lo sumo 2 y 3, átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de grupos "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" y "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" útiles en la presente invención incluyen, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

60 Como se usa en el presente documento, el término "alquilenilo" se refiere a un radical de hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada que tiene de uno a diez átomos de carbono, opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados entre el grupo que incluye alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno y perfluoroalquilo inferior, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de "alquilenilo" como se usan en el presente documento incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno, n-propileno, n-butileno y similares.

65 Como se usa en el presente documento, las expresiones "alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" y "alquilenilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refieren a un grupo

alquileo, como se ha definido anteriormente, que contiene al menos 1 y a lo sumo 3 o 4, átomos de carbono respectivamente. Los ejemplos de grupos "alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metileno, etileno y n-propileno.

5 Como se usa en el presente documento, los términos "halógeno" o "halo" se refieren a flúor (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) o yodo (-I).

10 Como se usa en el presente documento, la expresión "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1 y a lo sumo 4, átomos de carbono sustituido con al menos un, siendo el halógeno como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" de cadena ramificada o lineal útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.

15 De manera similar, las expresiones "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" y "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" se refieren a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1 y a lo sumo 2 y 3, átomos de carbono respectivamente sustituidos con al menos un halógeno, siendo el halógeno como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>" y "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" de cadena ramificada o lineal útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo e isopropilo sustituidos independientemente con uno o más halógenos, por ejemplo, flúor, cloro, bromo y yodo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxi" se refiere al grupo -OH.

25 Como se usa en el presente documento, la expresión "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos 1 y a lo sumo 4, átomos de carbono sustituidos con al menos un hidroxi, siendo el hidroxi como se define en el presente documento. Los ejemplos de grupos "hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>" de cadena ramificada o lineal útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más grupos hidroxi.

30 Como se usa en el presente documento, la expresión "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" se refiere a un anillo de hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de tres a siete átomos de carbono, que incluye opcionalmente un engarce alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> a través del que puede unirse. Los grupos "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

35 Como se usa en el presente documento, el término "heterocíclico" o el término "heterociclilo" se refiere a un anillo no aromático de tres a doce miembros que está sin saturar o que tiene uno o más grados de insaturación que contiene uno o más sustituciones heteroatómicas seleccionadas entre S, SO, SO<sub>2</sub>, O, o N, opcionalmente sustituidas con sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, nitro, ciano, halógeno o perfluoroalquilo inferior, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Tal anillo puede condensarse opcionalmente a uno o más de otros anillos "heterocíclico" o anillos cicloalquilo. Los ejemplos de "heterocíclicos" incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurano, piran, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, piperidina, pirrolidina, morfolina, tetrahidrotiopiran, tetrahidrotiofeno y similares.

45 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a un anillo de benceno opcionalmente sustituido o a un sistema de anillo de benceno opcionalmente sustituido condensado a uno o más anillos de benceno opcionalmente sustituidos para formar, por ejemplo, sistemas de anillo de antraceno, fenantreno o naptaleno. Los sustituyentes opcionales ejemplares incluyen alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxi, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituidos con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcoxicarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, heteroarilo, o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos "arilo" incluyen, pero sin limitación, fenilo, 2-naftilo, 1-naftilo, bifenilo, así como derivados sustituidos de los mismos.

55 Como se usa en el presente documento, el término "aralquilo", se refiere a un grupo arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento que incluye ambas versiones sin sustituir o sustituidos, unido a través de un engarce alquileo inferior, en el que el alquileo inferior es como se define en el presente documento. Como se usa en el presente documento, el término "heteroaralquilo", se incluye dentro del alcance del término "aralquilo". El término heteroaralquilo se define como un grupo heteroarilo, como se define en el presente documento, unido a través de un engarce alquileo inferior, alquileo inferior es como se define en el presente documento. Ejemplos de "aralquilo", que incluyen "heteroaralquilo", incluyen, pero sin limitación, bencilo, fenilpropilo, 2-piridinilmetilo, 4-piridinilmetilo, 3-isoxazolilmetilo, 5-metil-3-isoxazolilmetilo y etil 2-imidazolilmetilo.

65 Como se usa en el presente documento, el término "arilamino", se refiere a un grupo arilo o heteroarilo, como se define en el presente documento, unido a través de un grupo amino -NR<sup>2</sup>-, en el que R<sup>2</sup> es como se define en el presente documento.

- 5 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de cinco a siete miembros monocíclico o a sistema de anillo aromático bicíclico condensado que comprende dos de tales anillos aromáticos de cinco a siete miembros monocíclicos. Estos anillos de heteroarilo contienen uno o más heteroátomos de nitrógeno, azufre y/u oxígeno, en los que los N-óxidos y óxidos y dióxidos de azufre son sustituciones de heteroátomo permisibles y pueden opcionalmente sustituirse con hasta tres miembros seleccionados entre un grupo que consiste en alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilsulfanilo inferior, alquilsulfenilo inferior, alquilsulfonilo inferior, oxo, hidroxilo, mercapto, amino opcionalmente sustituido con alquilo, carboxi, tetrazolilo, carbamoilo opcionalmente sustituido con alquilo, aminosulfonilo opcionalmente sustituido con alquilo, acilo, aroilo, heteroarilo, aciloxi, aroiloxi, heteroariloxi, alcoxycarbonilo, nitro, ciano, halógeno, perfluoroalquilo inferior, heteroarilo o arilo, estando permitidos múltiples grados de sustitución. Los ejemplos de grupos "heteroarilo" usados en el presente documento incluyen furano, tiofeno, pirrol, imidazol, pirazol, triazol, tetrazol, tiazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiadiazol, isotiazol, piridina, piridazina, pirazina, pirimidina, quinolina, isoquinolina, benzofurano, benzotiofeno, indol, indazol y versiones sustituidas de los mismos.
- 10
- 15 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi", se refiere al grupo  $R_aO-$ , en el que  $R_a$  es alquilo como se ha definido anteriormente y la expresión "alcoxi  $C_1-C_2$ " se refiere al grupo  $R_aO-$ , en el que  $R_a$  es alquilo  $C_1-C_2$  como se ha definido anteriormente.
- 20 Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi;" se refiere al grupo  $R_aO-$ , en el que  $R_a$  es haloalquilo como se ha definido anteriormente y la expresión "haloalcoxi  $C_1-C_2$ " se refiere al grupo  $R_aO-$ , en el que  $R_a$  es haloalquilo  $C_1-C_2$  como se ha definido anteriormente.
- 25 Como se usa en el presente documento el término "aralcoxi", se refiere al grupo  $R_bR_aO-$ , en el que  $R_a$  es alquileo y  $R_b$  es arilo, ambos como se han definido anteriormente.
- 30 Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfanilo" se refiere al grupo  $R_aS-$ , en el que  $R_a$  es alquilo como se ha definido anteriormente.
- 35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfenilo" se refiere al grupo  $R_aS(O)-$ , en el que  $R_a$  es alquilo como se ha definido anteriormente.
- 40 Como se usa en el presente documento, el término "alquilsulfonilo" se refiere al grupo  $R_aSO_2-$  en el que  $R_a$  es alquilo como se ha definido anteriormente.
- 45 Como se usa en el presente documento, el término "oxo" se refiere al grupo  $=O$
- Como se usa en el presente documento, el término "mercapto" se refiere al grupo  $-SH$ .
- 50 Como se usa en el presente documento, el término "carboxi" se refiere al grupo  $-COOH$ .
- Como se usa en el presente documento, el término "ciano" se refiere al grupo  $-CN$ .
- Como se usa en el presente documento, el término "cianoalquilo" se refiere al grupo  $-R_aCN$  en el que  $R_a$  es alquileo  $C_1-C_3$  como se ha definido anteriormente. Los grupos "cianoalquilo" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación, cianometilo, cianoetilo y cianopropilo.
- 55 Como se usa en el presente documento, el término "aminosulfonilo" se refiere al grupo  $-SO_2NH_2$ .
- Como se usa en el presente documento, el término "carbamoilo" se refiere al grupo  $-C(O)NH_2$ .
- 60 Como se usa en el presente documento, el término "sulfanilo" se referirá al el grupo  $-S-$ .
- Como se usa en el presente documento, el término "sulfenilo" se referirá al grupo  $-S(O)-$ .
- 65 Como se usa en el presente documento, el término "sulfonilo" se referirá al grupo  $-S(O)_2-$  o  $-SO_2-$  o  $-S(O_2)$ .
- Como se usa en el presente documento, el término "acilo" se refiere al grupo  $R_aC(O)-$ , en el que  $R_a$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo como se define en el presente documento.
- Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere al grupo  $R_aC(O)-$ , en el que  $R_a$  es arilo como se define en el presente documento.
- Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere al grupo  $R_aC(O)-$ , en el que  $R_a$  es heteroarilo como se define en el presente documento.
- Como se usa en el presente documento, el término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo  $R_aOC(O)-$ , en el que  $R_a$  es



alquilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "aciloxi" se refiere al grupo  $R_aC(O)O-$  en el que  $R_a$  es alquilo, cicloalquilo o heterociclilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "ariloxi" se refiere al grupo  $R_aC(O)O-$ , en el que  $R_a$  es arilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroariloxi" se refiere al grupo  $R_aC(O)O-$ , en el que  $R_a$  es heteroarilo como se define en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que el caso o casos descritos posteriormente pueden o no pueden ocurrir, e incluyen ambos casos, que ocurren y casos que no ocurren.

Como se usa en el presente documento, la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se refiere a cualquier derivado farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, un éster o una amida, que tras la administración a un mamífero es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto de la presente invención o un metabolito activo de la misma. Tales derivados están claros para los expertos en la materia, sin experimentación indebida, y con referencia a la enseñanza de Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5ª Edición, Vol 1: Principles and Practice, que se incorpora en el presente documento por referencia en la medida que enseña derivados funcionales fisiológicos.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I), (II), (III), o (IV) o una sal o un derivado fisiológicamente funcional del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero sin limitación, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético. Más preferentemente el disolvente usado es agua.

Los compuestos de fórmulas (I), (II), (III) o (IV) pueden tener la capacidad para cristalizar en más de una forma, una característica, que se conoce como polimorfismo, y se entiende que tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de las fórmulas (I), (II), (III) y (IV). El polimorfismo generalmente puede suceder como una respuesta a los cambios de temperatura o presión o ambos y también puede ser el resultado de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica, tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

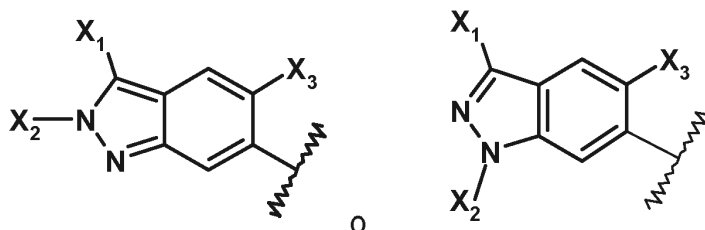
Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con el sustituyente o sustituyentes nombrados, estando permitidos múltiples grados de sustitución a menos que se indique lo contrario.

Algunos de los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más átomos quirales, o pueden ser capaces de existir como dos enantiómeros. Por consiguiente, los compuestos de esta invención incluyen mezclas de enantiómeros así como enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente enriquecidas. También se incluyen dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por la fórmula (I) anterior, así como cualquier mezcla total o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también cubre los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los que se invierten uno o más centros quirales.

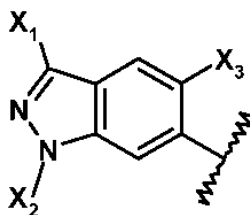
También se observa que los compuestos de Fórmula (I), (II), (III) o (IV) pueden formar tautómeros. Se entiende que todos los tautómeros y mezclas de tautómeros de los compuestos de la presente invención, más específicamente, los compuestos de fórmula (III) se incluyen dentro del alcance de los compuestos de la presente invención, que incluyen los compuestos de fórmula (III).

Debe apreciarse que las siguientes realizaciones se refiere a compuestos dentro del alcance de todos los de fórmula (I), fórmula (II), fórmula (III) y fórmula (IV) como se ha definido anteriormente con excepción de lo específicamente limitado por la definición de cada fórmula o específicamente limitado de otra manera. También se entiende que las realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento, que incluyen los usos y composiciones, son aplicables a todos los de fórmula (I), (II), (III) y (IV).

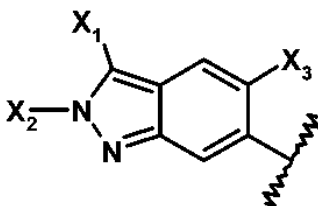
En una realización D es:



5 En otra realización, D es:



En una realización más, D es



10 Se entiende que D se une al nitrógeno indicado de Fórmula (I) a través del enlace de D que tiene una valencia sin ocupar y se indica por "\". El accesorio apropiado se ilustra además en las Fórmulas (II), (III), o (IV) y en los ejemplos de trabajo citados a continuación.

15 En una realización, X<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización preferida, X<sub>1</sub> es metilo o etilo. En una realización más preferida, X<sub>1</sub> es metilo.

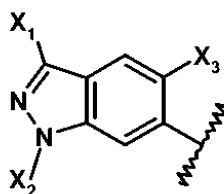
20 En una realización, X<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>. En una realización preferida, X<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo. En una realización más preferida, X<sub>2</sub> es hidrógeno. En otra realización preferida, X<sub>2</sub> es metilo.

En una realización, X<sub>3</sub> es halógeno. En una realización preferida, X<sub>3</sub> es hidrógeno.

25 En una realización, X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, cianoalquilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H. En una realización preferida, X<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H, en la que p es 1 y t es 0. En una realización más preferida, X<sub>4</sub> es metilo.

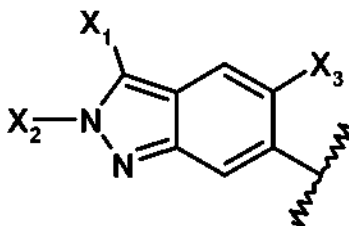
30 En una realización, X<sub>1</sub> es metilo o etilo, X<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo, X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno, y X<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H, en la que p es 1 y t es 0. En una realización preferida, X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es hidrógeno, X<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>4</sub> es metilo. En otra realización preferida, X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es metilo, X<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>4</sub> es metilo.

En una realización preferida, D es:



y X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es hidrógeno, X<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>4</sub> es metilo.

En otra realización preferida, D es



5  
y X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es metilo, X<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>4</sub> es metilo.

En una realización, W es N. En otra realización W es C-R en la que R es H, F o Cl. En una realización preferida, W es N, C-H, C-F o C-CN. En una realización más preferida, W es C-F o C-H. En una realización más preferida, W es C-H.

10  
En otra realización, Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>. En una realización preferida, Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi.

15  
En una realización, Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>. En una realización alternativa, Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>.

20  
En una realización, Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en el que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización preferida, Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>; y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

25  
En una realización, Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> cada uno de se selecciona independientemente entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. En una realización preferida, Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>; y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

30  
En una realización, X<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno; y X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo, o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H; W es N; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub> o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

35  
En una realización, X<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno; y X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H; W es C-R en la que R es H, F, Cl, o CN; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; y Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub> o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

40  
En una realización, X<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno; y X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H; W es N; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup> en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3 o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45  
En una realización, X<sub>1</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>2</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-4; X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno; y X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H; W es C-R en el que R es H, F, Cl o CN; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno

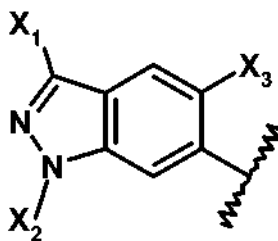
independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

5 En una realización, X<sub>1</sub> es metilo o etilo; X<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H, en la que p es 1 y t es 0.; W es N, C-H, C-F, C-CN; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

10 En una realización, X<sub>1</sub> es metilo o etilo; X<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo o -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>C=C(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>H, en la que p es 1 y t es 0.; W es C-H o CF; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

15 En una realización, X<sub>1</sub> es metilo; X<sub>2</sub> es hidrógeno; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es metilo; W es C-H; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo, cloro o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

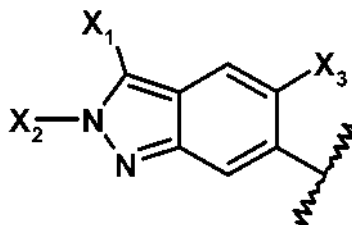
En una realización preferida, D es:



30 y X<sub>1</sub> es metilo; X<sub>2</sub> es hidrógeno; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es metilo; W es C-H; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, metilo, cloro o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

35 En una realización, X<sub>1</sub> es metilo; X<sub>2</sub> es metilo; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es metilo; W es C-H; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

En otra realización preferida, D es



45 y X<sub>1</sub> es metilo; X<sub>2</sub> es metilo; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es metilo; W es C-H; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

50 En una realización, X<sub>1</sub> es metilo; X<sub>2</sub> es hidrógeno; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es metilo; W es C-F; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en la que A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)<sub>m</sub>-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en el que Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en el que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

Se incluyen los siguientes ejemplos específicos de los compuestos de la presente invención:

- 5 3-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
*N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 10 *N*-isopropil-3-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
*N*<sup>4</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 15 *N*-[3-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]metanosulfonamida;  
*N*<sup>2</sup>-{3-[(isopropilsulfonil)metil]fenil}-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
*N*<sup>2</sup>-{4-[(isopropilsulfonil)metil]fenil}-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 20 *N*<sup>2</sup>-[5-(isobutilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
*N*-[3-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]acetamida;
- 25 *N*-[3-((4-[etil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]acetamida;  
4-metoxi-3-((4-[(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
*N*<sup>2</sup>-[5-(isopropilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;
- 30 *N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-isopropil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
*N*<sup>4</sup>-(1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 35 *N*<sup>4</sup>-(1,3-dimetil-1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
*N*<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
*N*<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-2,4-pirimidindiamina;
- 40 1-[4-metoxi-3-((4-[(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]-1-propanona;  
4-metoxi-*N*-metil-3-((4-[(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;
- 45 [(3-metil-1*H*-indazol-6-il)(2-{4-[(metilsulfonil)metil]anilino}-4-pirimidinil)amino]acetónitrilo;  
[{2-[5-(etilsulfonil)-2-metoxianilino]-4-pirimidinil}(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]acetónitrilo;  
[(3-metil-1*H*-indazol-6-il)(2-{3-[(metilsulfonil)metil]anilino}-4-pirimidinil)amino]acetónitrilo;
- 50 4-metoxi-*N*-metil-3-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
4-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzamida;
- 55 3-metoxi-4-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
*N*<sup>4</sup>-etnil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;
- 60 3-((4-[(3-metil-1*H*-indazol-6-il)(2-propinil)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
4-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;  
*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-[3-(metilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;
- 65 4-metoxi-3-((4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida;

*N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

3-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzamida;

5 *N*<sup>2</sup>-[4-(etilsulfonyl)fenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

*N*-[4-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)encil]etanosulfonamida;

10 *N*-[3-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)encil]metanosulfonamida;

2-cloro-5-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida;

2-cloro-4-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida;

15 4-cloro-3-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida;

3-metil-4-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida;

20 2-metil-5-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida;

4-metil-3-({4-[metil(3-metil-1*H*-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)benzenosulfonamida;

*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-[3-(metilsulfinil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;

25 *N*<sup>2</sup>-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

*N*<sup>2</sup>-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1*H*-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;

30 3-({4-[(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida;

2-[4-({4-[(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)encil]etanosulfonamida;

*N*<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2*H*-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-[4-[(metilsulfonyl)metil]fenil]pirimidina-2,4-diamina;

35 3-({4-[(1,2-dimetil-1*H*-benzoimidazol-5-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida;

3-({4-[(2-etil-3-metil-2*H*-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida;

o una sal o solvato de los mismos.

40 Normalmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales abarcadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido obtenidas a partir de un nitrógeno pueden comprender sales de adición de ácido obtenidas a partir de un nitrógeno en un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, monopotasio maleato, mucato, napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y estas forman un aspecto adicional de la invención.

55 Mientras que sea posible, para uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden administrarse como el producto químico en bruto, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención también proporciona composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de la fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicos funcionales de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la fórmula (I) y sales, solvatos y derivados fisiológicos de los mismos, son como se han descrito anteriormente. Uno o más vehículos, diluyentes o excipientes deben ser aceptables en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el receptor de los mismos. De acuerdo con otro aspecto de la invención también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de la fórmula (I), o sales, solvatos y derivados fisiológicos funcionales de los mismos, con uno o

más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Dicha dosis unitaria puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg de un compuesto de fórmula (I) dependiendo de la afección que se esté tratando, de la ruta de administración y de la edad, peso y estado del paciente. Las formulaciones de dosis unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o subdosis, tal como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, de un principio activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración por cualquier ruta adecuada, por ejemplo, a través de la ruta oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse mediante cualquier método conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, poniendo en asociación el principio activo con el(los) vehículo(s) o excipiente(s).

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas o comprimidos, polvos o gránulos, soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos, espumas o batidos comestibles, o como emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo oral no tóxico inerte farmacológicamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan triturando el compuesto hasta un fino tamaño adecuado y mezclando con un vehículo triturado de manera similar, tal como un hidrato de carbono comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede haber presentes agentes aromatizantes, conservantes, dispersantes y colorantes.

Las cápsulas se producen preparando una mezcla de polvo, tal como se ha descrito anteriormente, y rellenando vainas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes, tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante, tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

Además, cuando se desee o sea necesario, pueden incorporarse también aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o comprimiendo, añadiendo un lubricante y un disgregante y comprimiendo formando comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, triturado de manera adecuada, con un diluyente o una base tal como se describe anteriormente y opcionalmente con un aglutinante, tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de la disolución, tal como parafina, un acelerador de la resorción, tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción, tal como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla de polvo puede granularse humectando con un aglutinante, tal como un jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándolos a través de una malla. Como alternativa a la granulación, la mezcla de polvo puede pasarse por la máquina de comprimidos y el resultado son comprimidos formados de manera imperfecta que se rompen en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para prevenir la adhesión a los colorantes formadores de comprimidos mediante la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. La mezcla lubricada se comprime entonces en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte de flujo libre y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de formación de gránulos o comprimidos. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento abrillantado de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosis unitarias.

Pueden prepararse fluidos orales, tales como una solución, jarabes y elixires en forma de dosis unitaria de tal forma que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa aromatizada de manera adecuada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsionantes, tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivos saporíferos, tales como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales y similares.

En los casos que sea adecuado, las formulaciones en dosis unitaria para administración oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o sostener la liberación, tal como por ejemplo, recubriendo o incluyendo material en partículas en polímeros, ceras o similares.

5 Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicos de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formularse a partir de diversos fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

10 Los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados funcionales fisiológicos de los mismos también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como potadores individuales en los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos o hidrogeles.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos previstos para tener un contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo puede administrarse desde el parche mediante iontoforesis, tal como se describe de manera general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

30 Para tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el principio activo puede emplearse con una base de pomada bien parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el principio activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas al ojo incluyen colirios, en las que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica a la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micras, que se administra del mismo modo que se administra el snuff (un tipo de tabaco picado para esnifar), es decir, mediante inhalación rápida a través del conducto nasal desde un envase donde se encuentra el polvo sujeto próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para su administración como pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del principio activo.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración mediante inhalación incluyen polvos de partícula fina o nebulizaciones, que pueden generarse mediante varios tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores de dosis medida a presión.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol.

55 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección acuosas o no acuosas estériles que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis unitaria o multi-dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado criodesecado (liofilizado), requiriendo únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

65 Debe entenderse que además de los ingredientes particulares mencionados anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros gentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.



Una cantidad terapéuticamente adecuada de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y el peso del animal, la afección concreta que requiera tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la ruta de administración y en última instancia dependerá del criterio del médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de colon o de mama, se encontrará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y más normalmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por lo tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería normalmente de 70 a 700 mg y esta cantidad puede administrarse en una sola dosis por día o más normalmente en una serie (tal como dos, tres, cuatro, cinco o seis) sub-dosis por día, de tal forma que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o solvato, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, puede determinarse como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) en sí. Se prevé que puedan ser adecuadas dosis similares para el tratamiento de las otras afecciones citadas anteriormente.

Los compuestos de la presente invención y sus sales y solvatos, y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, pueden emplearse solos o en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de las afecciones anteriormente mencionadas. En particular, en la terapia anticáncer, se prevé la combinación con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpo así como la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente divulgación comprenden por lo tanto la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, y el uso de al menos otro método de tratamiento para el cáncer. Preferentemente, las terapias combinadas de acuerdo con la presente divulgación comprenden la administración de al menos un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un derivado fisiológicamente funcional de los mismos, y al menos otro agente farmacéuticamente activo, preferentemente un agente antineoplásico. El compuesto (o los compuestos) de fórmula (I) y los otros agentes farmacéuticamente activos pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede suceder de manera simultánea o secuencial en cualquier orden. Las cantidades del compuesto (o los compuestos) de fórmula (I) y los otros agentes farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán para lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

Los compuestos de fórmula (I) o las sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y al menos una terapia adicional para el tratamiento del cáncer pueden emplearse en combinación de manera concomitante o secuencial cualquier combinación terapéuticamente adecuada con dichas otras terapias anti-cáncer. EN una realización, la otra terapia anti-cáncer es al menos una terapia quimioterapéutica adicional que incluye la administración de al menos un agente antineoplásico. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) o sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos con otros agentes anti-neoplásicos puede ser en combinación de acuerdo con la divulgación mediante administración de manera concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de manera secuencial, en la que un agente antineoplásico se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar, o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima o distante en el tiempo.

Los agentes antineoplásicos pueden inducir efectos antineoplásicos en de un modo específico del ciclo celular, es decir, son específicos de fase y actúan en una fase específica del ciclo celular, o se unen al ADN que actúa de un modo no específico del ciclo celular, es decir, no son específicos del ciclo celular y funcionan mediante otros mecanismos.

Los agentes antineoplásicos útiles en combinación con los compuestos y sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos de fórmula I incluyen los siguientes:

(1) agentes antineoplásicos específicos del ciclo celular, incluyendo, pero sin limitación, diterpenoides, tales como paclitaxel y su análogo docetaxel; alcaloides de la vinca, tales como vinblastina, vincristina, vindesina y vinorelbina; epipodofilotoxinas, tales como etopósido y tenipósido; fluoropirimidinas, tales como 5-fluorouracilo y fluorodesoxiuridina; antimetabolitos, tales como alopurinol, fludarabina, metotrexato, cladribina, citarabina, mercaptopurina y tioguanina y camptotecinas, tales como 9-aminocamptotecina, irinotecán, CPT-11, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina;

(2) agentes quimioterapéuticos citotóxicos, incluyendo, pero sin limitación, agentes alquilantes, tales como melfalano, clorambucilo, ciclofosfamida, mecloretamina, hexametilmelamina, busulfán, carmustina, lomustina y darcabazina; antibióticos antitumorales, tales como doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina; y complejos de coordinación de platino, tales como cisplatino, carboplatino y oxaliplatino y

(3) otros agentes quimioterapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, antiestrógenos, tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno; proestrógenos, tales como acetato de megestrol; inhibidores de aromatasas, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano; antiandrógenos, tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida y acetato de ciprotterona; agonistas de LHRH y antagonistas, tales como acetato de goserelina y luprovida, inhibidores de testosterona 5 $\alpha$ -dihidrorreductasa, tales como finasteride; inhibidores de

metaloproteinasas, tales como marimastat; antiprogéstogenos, inhibidores de la función de receptor activador de plasminógeno de urocinasa; inhibidores de ciclooxigenasa de tipo 2 (COX-2), tales como celecoxib; otros agentes inhibidores angiogénicos, tales como inhibidores de VEGFR distintos a los descritos en el presente documento e inhibidores de TIE-2; inhibidores de la función de factores de crecimiento, tales como inhibidores de la función del factor de crecimiento de hepatocitos; erb-B2, erb-B4, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) distinto de aquellos descritos en la presente invención y TIE-2; y otros inhibidores de tirosina cinasa, tales como inhibidores dependientes de ciclina, tales como inhibidores de CDK2 y CDK4.

Se cree que los compuestos de fórmula (I) y las sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, tienen actividad anticáncer como consecuencia de la inhibición de la proteína cinasa VEGFR2 y su efecto en líneas celulares seleccionadas cuyo crecimiento dependa de la actividad de proteína cinasa de VEGFR2.

La presente invención también proporciona de ese modo compuestos de fórmula (I) y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos, para su uso en terapia médica y particularmente en el tratamiento de trastornos mediados por actividad VEGFR2 inapropiada.

La actividad inadecuada de VEGFR2 citada en el presente documento es cualquier actividad de VEGFR2 que se desvíe de la actividad normal de VEGFR2 esperada en un sujeto mamífero concreto. La actividad inadecuada de VEGFR2 puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad, o una aberración en la cronología y/o control de la actividad de VEGFR2. Dicha actividad inadecuada puede entonces ser el resultado, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de la proteína cinasa o ligando dando lugar a una activación inadecuada o no controlada del receptor. Además, también se entiende que una actividad no deseada de VEGFR2 puede residir en una fuente anormal, tal como una neoplasia. Es decir, el nivel de actividad de VEGFR2 no tiene por qué ser anormal para que se le considere inadecuado, sino que la actividad proceda de una fuente anormal. Del mismo modo, la angiogénesis inadecuada citada en el presente documento es cualquier actividad angiogénica que se desvíe de la actividad angiogénica normal esperada en un sujeto mamífero concreto. La angiogénesis inadecuada puede tomar la forma de, por ejemplo, un aumento anormal de la actividad, o una aberración en la cronología y/o control de la actividad angiogénica. Dicha actividad inadecuada puede entonces ser el resultado, por ejemplo, de la sobreexpresión o mutación de una proteína cinasa o ligando dando lugar a una activación inadecuada o no controlada de la angiogénesis. Además, también se entiende que una actividad angiogénica no deseada puede residir en una fuente anormal, tal como una neoplasia. Es decir, el nivel de actividad angiogénica no tiene por qué ser anormal para que se le considere inadecuado, sino que la actividad proceda de una fuente anormal.

La presente divulgación se refiere a métodos para regular, modular, o inhibir a VEGFR2 para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con la actividad de VEGFR2 no regulada. En particular, los compuestos de la presente invención también pueden usarse en el tratamiento de determinadas formas de cáncer. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para proporcionar efectos aditivos o sinérgicos con determinadas quimioterapias y radiación para el cáncer existentes, y/o usarse para restaurar la efectividad de determinadas quimioterapias y radiación para el cáncer existentes.

Los compuestos de la presente invención también son útiles para el tratamiento de una o más enfermedades que afecten a mamíferos que están caracterizadas por la proliferación celular en el área de los trastornos asociados a la neovascularización y/o la permeabilidad vascular, incluyendo trastornos proliferativos de vasos sanguíneos, incluyendo artritis y restenosis; trastornos fibróticos, incluyendo cirrosis hepática y aterosclerosis; trastornos proliferativos de células mesangiales, incluyendo glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes microangiopáticos trombóticos, retinopatías proliferativas, rechazo de trasplante de órganos y glomerulopatías; y trastornos metabólicos, incluyendo psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización de heridas crónica, inflamación y enfermedades neurodegenerativas.

Un aspecto adicional de la invención (no reivindicado) proporciona un método para tratar a un mamífero que padece un trastorno mediado por una actividad inadecuada de VEGFR2, incluyendo neoplasias susceptibles, lo que incluye administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato, o derivado fisiológicamente funcional farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, el trastorno es cáncer.

Un aspecto adicional de la invención (no reivindicado) proporciona un método para tratar a un mamífero que padece cáncer, lo que incluye administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno caracterizado por una actividad inadecuada de VEGFR2. En una realización preferida, el trastorno es cáncer.

Un aspecto adicional de la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o un derivado fisiológicamente funcional del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y tumores malignos.

5 El mamífero que requiere tratamiento con un compuesto de la presente invención es normalmente un ser humano.

En otra realización, pueden administrarse cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) o sales, solvatos o derivados fisiológicamente derivados de los mismos y agentes que inhiben la función de receptor de factor de crecimiento en combinación a un mamífero para el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad  
10 inadecuada de VEGFR2, por ejemplo en el tratamiento del cáncer. Dichos receptores de factores de crecimiento incluyen, por ejemplo, EGFR, PDGFR, erbB2, erbB4, VEGFR, y/o TIE-2. Los receptores de agentes de factor de crecimiento que inhiben la función receptora de factores de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818 y en Shawver et al DDT Vol 2, n.º 2 Febrero de 1997.

15 Los compuestos de fórmula (I) o sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos y el agente para inhibir la función de receptor de factor de crecimiento pueden emplearse en combinación de manera concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente adecuada. La combinación puede emplearse en combinación de acuerdo con la divulgación mediante administración de manera concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluya ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas,  
20 incluyendo cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de manera secuencial, en la que una se administra en primer lugar y la otra en segundo lugar, o vice versa. Dicha administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente.

En otro aspecto de la presente invención (no reivindicado), se proporciona un método para tratar un trastorno en un  
25 mamífero, estando dicho trastorno mediado por una angiogénesis inadecuada, que incluye: administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o derivado fisiológicamente funcional del mismo. En una realización, la actividad angiogénica inadecuada se debe a al menos una de actividad de VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, o TIE-2 inadecuada. En otra realización, la angiogénesis inadecuada se  
30 debe a una actividad de VEGFR2 y de TIE-2 inadecuada. En una realización adicional, el método incluye además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un análogo de inhibidor de TIE-2 junto con los compuestos de fórmula (I) o sales, solvatos o derivados fisiológicamente funcionales de los mismos. Preferentemente, el trastorno es un cáncer.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, solvato o  
35 derivado fisiológicamente funcional del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno en un mamífero, estando dicho trastorno caracterizado por una angiogénesis inadecuada. En una realización, la actividad angiogénica inadecuada se debe a al menos una de actividad de VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3 o TIE-2 inadecuada. En otra realización, la actividad angiogénica inadecuada se debe a una actividad de VEGFR2 y de TIE-2 inadecuada. En una realización adicional, el uso incluye además el uso de un inhibidor de TIE-2 para preparar  
40 dicho medicamento.

La combinación de un compuesto de fórmula (I) o sales, solvatos, o derivados fisiológicamente funcionales con un  
45 inhibidor de TIE-2 puede emplearse en combinación de acuerdo con la divulgación mediante administración de manera concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de manera secuencial, en la que una se administra en primer lugar y la otra en segundo lugar, o vice versa. Dicha administración secuencial puede ser próxima temporalmente o remota temporalmente.

50 Los compuestos de la presente invención pueden producirse mediante diversos métodos, incluyendo química convencional. Cualquier variable definida anteriormente continuará teniendo el significado anteriormente descrito a menos que se indique lo contrario. A continuación se exponen métodos sintéticos generales ilustrativos y después se preparan compuestos específicos de la invención en los ejemplos de trabajo.

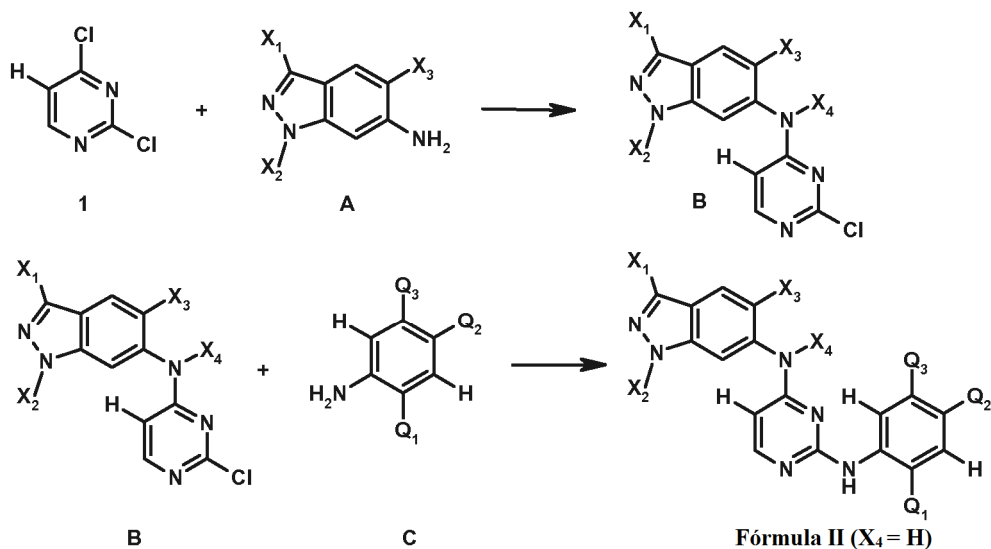
55 Los compuestos de fórmula general (I), (II), (III), y (IV) pueden prepararse por métodos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se muestra en parte por los siguientes esquemas de síntesis. Generalmente, los siguientes esquemas se ilustran usando compuestos de fórmula (II), pero se reconoce que tales esquemas son fácilmente adaptables por los expertos para preparar compuestos de fórmula (I), que incluyen compuestos de fórmula (III) y (IV). También se reconoce que en todos los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos  
60 protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales de la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos convencionales de síntesis orgánicas (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una etapa conveniente del compuesto de síntesis usando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. La selección de procesos así como las condiciones de reacción y el orden de su  
65 ejecución deberán ser coherentes con la preparación de compuestos de fórmula (I). Los expertos en la materia reconocerán si existe un estereocentro en compuestos de fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye

ambos posibles estereoisómeros e incluye no solo compuestos racémicos sino también enantiómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un enantiómero individual, éste puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede efectuarse por cualquier método conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

5

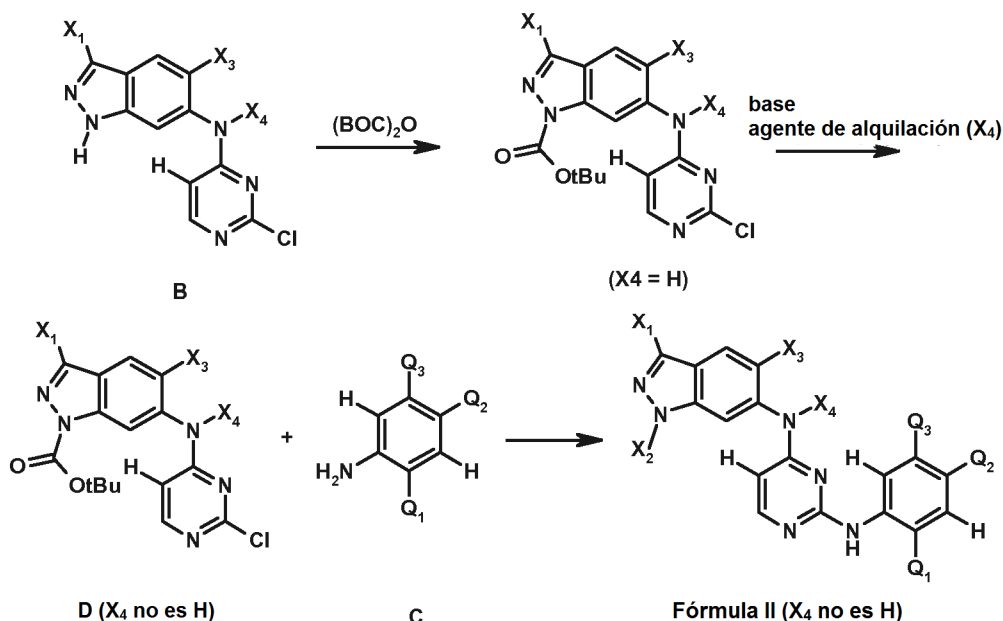
Los compuestos de fórmula (II), en la que W es C-H, puede prepararse de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema 1 y detallada adicionalmente en la siguiente sección de Ejemplos. Normalmente 2,4-dicloropirimidina (**1**) se somete a una reacción de desplazamiento en C4 con un aminoindazol (**A**) apropiado para proporcionar el derivado de 2-cloro-4-amilaminopirimidina (**B**). Para compuestos de fórmula (II), en la que X<sub>4</sub> es hidrógeno, se realiza un desplazamiento adicional en C2 con una arilamina (**C**) apropiada para proporcionar el compuesto de Fórmula (II), en la que X<sub>4</sub> es hidrógeno. Como alternativa, para compuestos de Fórmula (II), en la que X<sub>4</sub> no es hidrógeno, cloropirimidina **B** se trata con di-*t*-butil-dicarbonato para afectar la protección BOC en N1 del indazol (Esquema 2). La N-alkilación posterior en condiciones convencionales proporciona la N<sup>4</sup>-alquil-2-cloropirimidina **D**, que se trata con una arilamina **C** de un modo similar como anteriormente para proporcionar el compuesto de Fórmula (II), en la que X<sub>4</sub> no es hidrógeno. En casos excepcionales, la desprotección BOC no se facilita totalmente en la reacción de desplazamiento y el producto de reacción inicial se expone además a TFA o HCl para proporcionar el producto deseado.

15

**ESQUEMA 1**

20

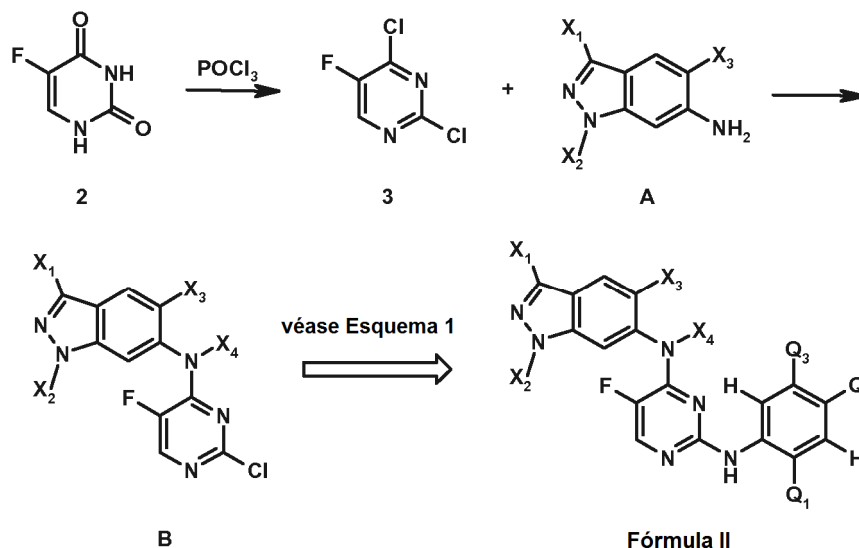
**ESQUEMA 2**



5 Los compuestos de Fórmula (II), en los que W es C-F, pueden prepararse de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema 3 y detallada adicionalmente en la siguiente sección de Ejemplos. Se convierte 5-fluorouracilo (2) a 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (3) por tratamiento con POCl<sub>3</sub>. Las etapas restantes en la síntesis de compuestos de Fórmula (II), en los que W es C-F, son paralelas a las descritas anteriormente en el Esquema 1 y/o Esquema 2. Los compuestos de fórmula (III), en los que W es C-F, pueden prepararse usando 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (3) con la adaptación apropiada del siguiente Esquema 10, estando tal adaptación dentro del ámbito de los expertos en la materia.

10

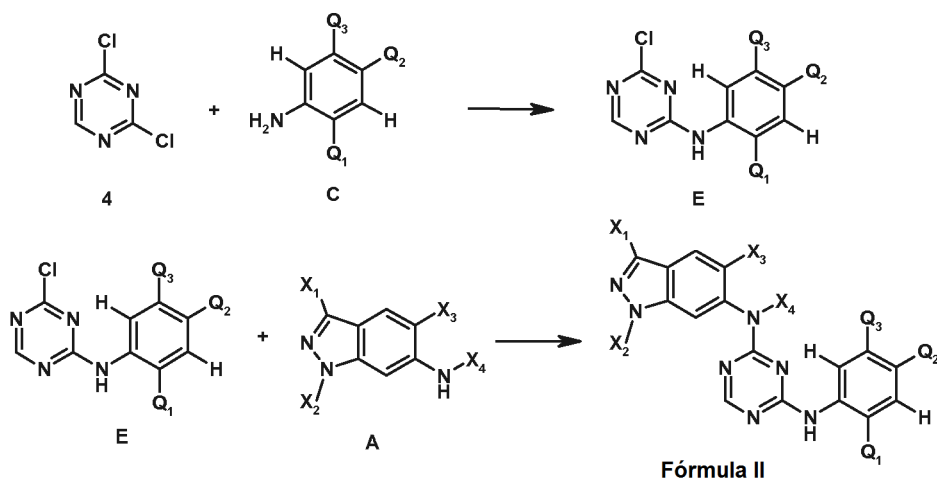
**ESQUEMA 3**



15 Los compuestos de Fórmula (II), en los que W es N, pueden prepararse de acuerdo con la secuencia sintética mostrada en el Esquema 4 y detallada adicionalmente en la siguiente sección de Ejemplos. Se trata 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (4) con una arilamina C en un disolvente adecuado (por ejemplo, CH<sub>3</sub>CN) para proporcionar la clorotriazina E. El compuesto E se trata adicionalmente con arilamina A (X<sub>4</sub> es H o alquilo) para proporcionar el compuesto de Fórmula (II). Los compuestos de fórmula (III), en los que W es N, pueden prepararse usando 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (4) con la adaptación apropiada del siguiente Esquema 10, estando tal adaptación dentro del ámbito de los expertos en la materia.

20

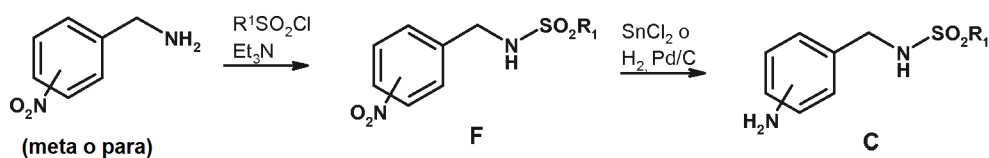
## ESQUEMA 4



5 Los restos de anilina de Fórmula (I), representados como estructura C en los Esquemas 1, 2 y 4 anteriores, están disponibles a través de multietapas de síntesis orgánica familiar para uno que sea experto en la materia. Los esquemas siguientes ejemplifican los métodos que pueden usarse para obtener las anilinas de estructura C, que se incorporan en compuestos de Fórmula (I) de la presente invención.

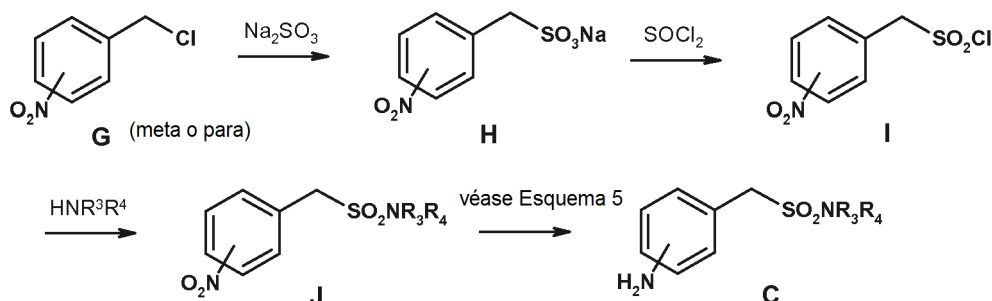
10 Como se muestra en el Esquema 5, la meta- o para-NO<sub>2</sub> bencilamina apropiadamente sustituida con un cloruro de alquil- o arilsulfonilo en condiciones adecuadas (por ejemplo, trietilamina, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar una sulfonamida F. El resto NO<sub>2</sub> de F puede reducirse usando SnCl<sub>2</sub>/HCl conc. o mediante hidrogenación (por ejemplo, Pd al 10 %/C en metanol) para proporcionar la anilina deseada. Otras realizaciones de la presente invención pueden obtenerse a partir de anilinas que se preparan como se muestra en el Esquema 6. Un cloruro de bencilo G sustituido con nitro se convierte a una sal bencilsulfonato sódica H por reacción a temperatura elevada con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> en una mezcla H<sub>2</sub>O/dioxano. El tratamiento de H con SOCl<sub>2</sub> (DMF cat./CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporciona el sulfonilcloruro I correspondiente, que puede tratarse con una amina para proporcionar una sulfonamida J. La reducción del grupo nitro en J puede realizarse de un modo similar como se ha descrito anteriormente en el Esquema 5.

## ESQUEMA 5



20

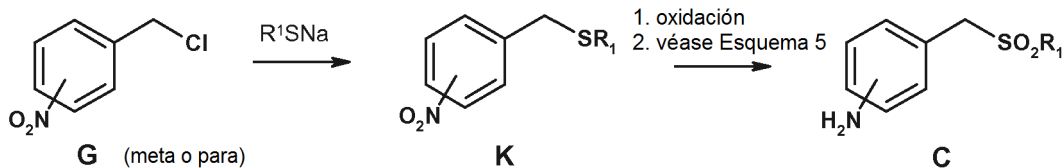
## ESQUEMA 6



25

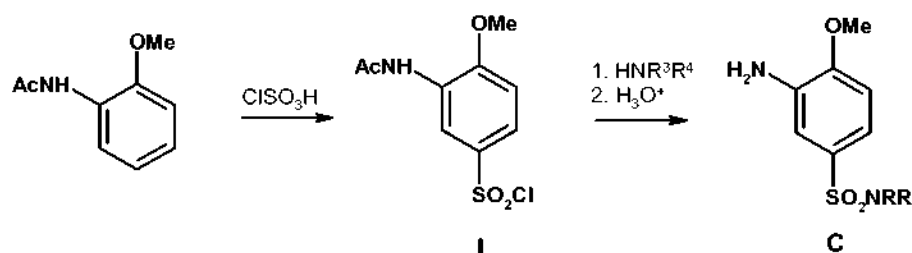
El Esquema 7 representa la síntesis de otras anilinas de estructura C que son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I). Un anión tiolato apropiado se somete a una reacción de desplazamiento con un cloruro de bencilo G sustituido con nitro para proporcionar un sulfuro bencilico K. La oxidación del sulfuro, por ejemplo con mCPBA, proporciona la sulfona correspondiente, que se reduce después mediante métodos convencionales a la anilina deseada C.

**ESQUEMA 7**



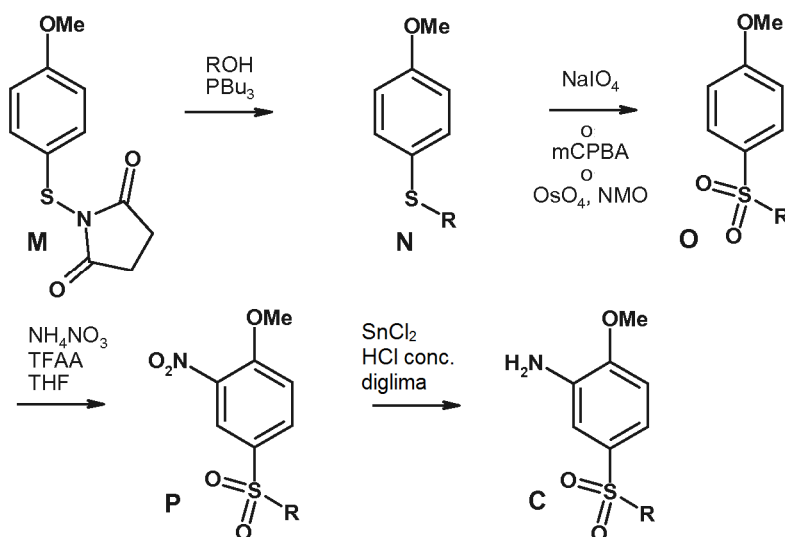
5 El Esquema 8 representa la síntesis de otras anilinas de estructura C que son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I). La 2-metoxiacetanilida se somete a clorosulfonilación en condiciones convencionales para proporcionar el cloruro de arilsulfonilo L esperado. La aminación de L con una amina proporciona una sulfonamida, que se hidroliza en las condiciones apropiadas para proporcionar la anilina C deseada para su uso en la síntesis de compuestos de Fórmula (I).

10 **ESQUEMA 8**



15 El Esquema 9 representa la síntesis de otras anilinas de estructura C que son útiles en la preparación de compuestos de Fórmula (I). La para-metoxi sulfenimida M puede prepararse como se ha descrito en la técnica anterior. La sustitución tipo Mitsunobu con un alcohol proporciona el sulfuro de fenilo N. (En ciertos casos, uno que sea experto en la materia reconocerá que el mismo fenilsulfuro N puede obtenerse mediante la alquilación del anión para-metoxi tiofenóxido con un haluro de alquilo). La oxidación del sulfuro N proporciona una sulfona O, que se sometió a nitración para proporcionar la metoxinitrosulfona P. La metoxinitrosulfona P se reduce como ya se ha descrito por el esquema anterior a la anilina C.

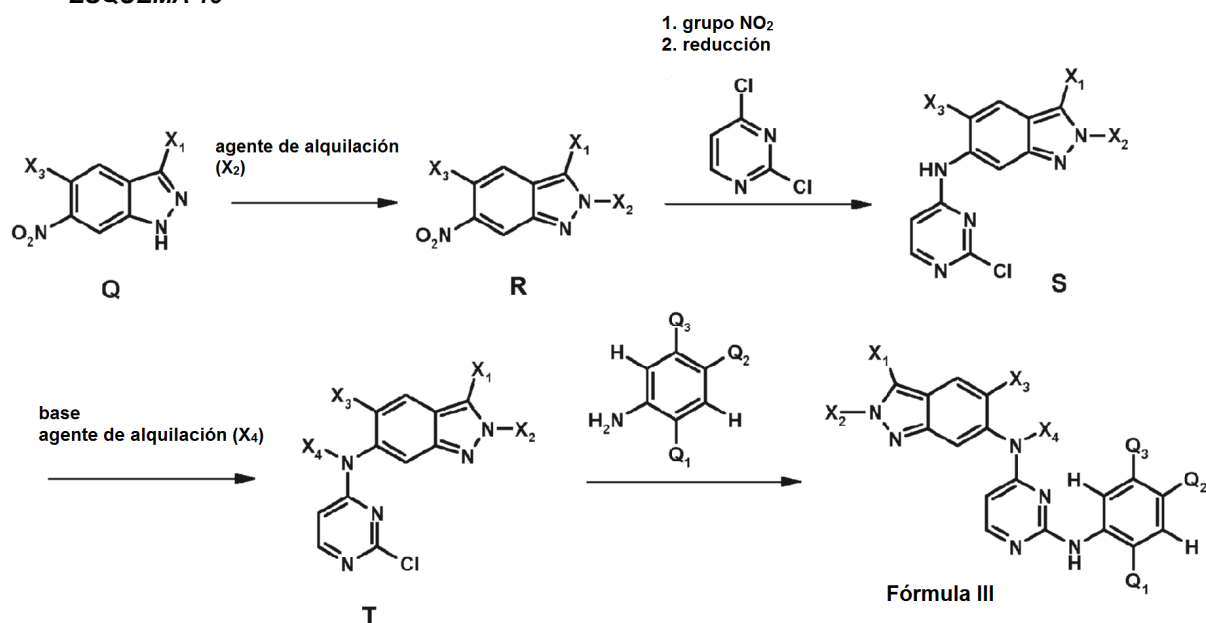
20 **ESQUEMA 9**



25 El Esquema 10 representa la síntesis de compuestos de Fórmula (III). Un 6-nitroindazol Q sustituido se somete a alquilación mediante un agente de alquilación apropiado (por ejemplo, tetrafluoroborato de trimetiloxonio, tetrafluoroborato de trietiloxonio, haluro de bencilo) para proporcionar el nitroindazol R N2 alquilado. La reducción del grupo nitro usando condiciones convencionales (por ejemplo, SnCl2, ácido acuoso o Pd al 10 %/C, metanol, formiato amónico) seguido de condensación con 2,4-dicloropirimidina proporciona la clorpirimidina S. La alquilación de nitrógeno de bisarilamina en condiciones de alquilación apropiadas (por ejemplo, MeI, Cs2CO3, DMF) proporciona el

intermedio T, que se somete a la condensación posterior con una anilina apropiadamente sustituida para proporcionar el compuesto de Fórmula (III).

### ESQUEMA 10



5

Ciertas realizaciones de la presente invención se ejemplificaran ahora solamente a modo de ejemplo. Los datos físicos dados para los compuestos ejemplificados son coherentes con la estructura asignada a los compuestos.

### 10 Ejemplos

Como se usa en el presente documento los símbolos y convenciones usadas en estos procesos, esquemas y ejemplos son coherentes con los usados en la bibliografía científica contemporánea, por ejemplo, el *Journal of the American Chemical Society* o el *Journal of Biological Chemistry*. Se usan generalmente abreviaturas convencionales de una letra o de tres letras para designar residuos de aminoácidos, que se supone que son 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 a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, las siguientes abreviaturas pueden usarse en los ejemplos y durante toda la memoria descriptiva:

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);
μl (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada);
M (molar);	mM (milimolar);
i. v. (intravenoso);	Hz (Hercio);
MHz (megahercio);	mol (moles);
mmol (milimol);	RT (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
pf (punto de fusión);	TLC (cromatografía de fase fina)
T <sub>r</sub> (tiempo de retención);	FI (fase inversa);
MeOH (metanol);	/-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (trifluoroacético anhídrido);	THF (tetrahydrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	EtOAc (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF ( <i>N,N</i> -dimetilformamida);
DMPU ( <i>N,N'</i> -dimetilpropilenoourea);	(CDI (1,1-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformiato de isobutilo);	HOAc (ácido acético);

20 HOSu (*N*-hidroxisuccinimida); HOBT (1-hidroxibenzotriazol); mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico); EDC (clorhidrato de etilcarbodiimida); BOC (*tert*-butiloxycarbonilo); Fmoc (9-fluorenilmetoxycarbonilo); DCC (diciclohexilcarbodiimida); CBZ (benciloxycarbonilo);

Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);



TIPS (triisopropilsililo); TBS (*t*-butildimetilsilil)  
 DMAP (4-dimetilaminopiridina); Me (metilo);  
 OMe (metoxi); Et (etilo);  
 HPLC (cromatografía líquida de alta presión);  
 BOP (cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);  
 TBAF (fluoruro de tetra-*n*-butilamonio);  
 Et (etilo); *t*Bu (*terc*-butilo).

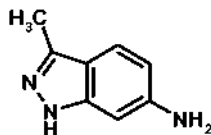
Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución saturada acuosa de NaCl. A menos que se indique otra cosa, todas las temperaturas se expresan en °C (grados centígrados). Todas las reacciones se realizan en una atmósfera inerte a temperatura ambiente a menos que se indique otra cosa.

El espectro de RMN <sup>1</sup>H se registraron en un instrumento Varian VXR-300, un Varian Unity-300, un Varian Unity-400 o un General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, 8 unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de hercio (Hz). Los patrones de acoplamiento describen multiplicidades aparentes se se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), c (cuartete), m (multiplete), a (amplio).

Los espectros de masa de baja resolución (EM) se registraron en un espectrómetro JOEL JMS-AX505HA, JOEL SX-102, o un SCIEX-APIiii; se obtuvieron EM de alta resolución usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masa se tomaron en ionización por electronebulización (IEN), ionización química (IQ), impacto de electrones (IE) o por métodos de bombardeo de átomos rápidos (BAR). Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una celda de NaCl de 1 mm. Todas las reacciones se controlaron por cromatografía de fase fina en placas de gel de sílice de 0,25 mm de E. Merck (60F-254), visualizados con luz UV, ácido fosfomolibdico etanólico al 5 % o solución *p*-anisaldehído. La cromatografía en columna ultrarrápida se realizó sobre gel de sílice (230-400 mesh, Merck). Las rotaciones ópticas se obtuvieron usando un polarímetro Perkin Elmer Model 241. Los puntos de fusión se determinaron usando un aparato Mel-Temp II y están sin corregir. Los siguientes ejemplos describen la síntesis de los intermedios particularmente útiles en la síntesis de compuestos de Fórmula (I),(II), (III) y (IV):

#### **Ejemplo intermedio 1**

Preparación de 3-metil-1H-indazol-6-amina

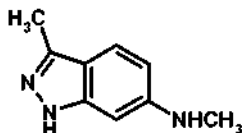


A una solución de 10 g (0,06 mol) de 2-etil-5-nitroanilina (preparada por nitración de 2-etilanilina: Bergman y Sand, Tetrahedron 1990, 46, 6085-6112) en 300 ml de ácido acético glacial, a temperatura ambiente, se le añadió gota a gota una solución de 8,98 ml (0,06 mol) de nitrato de *terc*-butilo en 40 ml de ácido acético durante 15 min. Después de completarse la adición, la solución se dejó en agitación durante 30 min. El ácido acético se retiró al vacío para proporcionar un sólido de color naranja. El sólido se disolvió en 120 ml de acetato de etilo aproximadamente y se lavó con 3 x 100 ml NaHCO<sub>3</sub> acuoso sat. La fase orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y el disolvente se retiró al vacío para proporcionar 3-metil-6-nitroindazol en forma de un sólido de color amarillo (10,4 g, 98 %).

A una solución en agitación de 10 g (0,06 mol) de 3-metil-6-nitroindazol en 100 ml de 2-metoxietil éter, a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de 45 g (0,24 mol) de cloruro de estaño (II) en 86 ml de HCl concentrado durante 15 min, para mantener la temperatura de reacción por debajo de 100 °C. Después de completarse la adición, el baño de hielo se retiró y la solución se dejó en agitación durante 20 min más. Se añadieron aproximadamente 70 ml de éter dietílico a la reacción, dando como resultado una formación de precipitado. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico, y proporcionó un sólido de color amarillo (10 g, 92 %), la sal HCl de 3-metil-1H-indazol-6-amina.

**Ejemplo intermedio 2**

Preparación de N, 3-dimetil-1H-indazol-6-amina

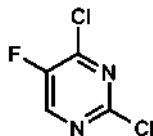


5

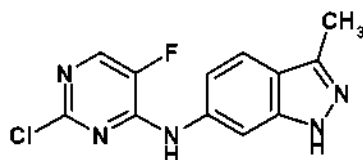
A un matraz de 100 ml que contenía 1,88 g (34,8 mmol) de metóxido sódico y 60 ml de metanol seco se le añadieron 1,27 g (6,96 mmol) de clorhidrato de 3-metil-1H-indazol-6-amina. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadieron 0,38 g (12,6 mmol) de paraformaldehído y el matraz se colocó en un baño de aceite a 60 °C durante 10 minutos. Después el matraz se retiró del baño de aceite y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 4,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadieron 0,26 g (6,96 mmol) de borohidruro sódico y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente y agitar durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió hidróxido sódico 1 M (13 ml). Después de 10 minutos la mezcla de reacción se concentró al vacío a una suspensión acuosa. La suspensión se diluyó con 40 ml de agua y el pH se ajustó a pH 8 con ácido clorhídrico ac. La suspensión acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, y los extractos orgánicos combinados y se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se filtraron. Al filtrado se le añadieron 5 g de gel de sílice y la suspensión resultante se concentró a sequedad al vacío. El sólido se cargó en la parte superior de una columna de 90 g de gel de sílice y eluyó con cloroformo/acetato de etilo/metanol (9:0,5:0,5). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron para dar 0,43 g (39 %) de N, 3-dimetil-1H-indazol-6-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN H:  $\delta$  11,88 (s, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 2,67 (s, 3H) 2,32 (s, 3H); EM (ES+, m/z) 162 (M+H).

**Ejemplo intermedio 3**

25 Preparación de 2,4-Dicloro-5-fluoropirimidina.



A 5-fluorouracilo (5,0 g, 0,04 mol) se le añadió oxiclورو de fósforo (25 ml, 0,27 mol) y *N,N*-dietilnilina (6 ml, 0,06 mol) mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después de calentarse a reflujo durante 100 min, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se vertió en agua enfriada con hielo (100 ml) y se extrajo con éter. La fase orgánica se secó con sulfato sódico y se evaporó a 0 °C a presión reducida para dar 5,35 g del producto deseado (85 %). Pf 37-38 °C. RMN H:  $\delta$  8,95 (s, 1H).

**Ejemplo intermedio 4**Preparación de *N*-(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)-*N*-(3-metil-1H-indazol-6-il)amina.

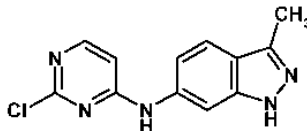
40

A una solución en agitación de 3-metil-6-aminoindazol (2,71 g, 0,015 mol) y NaHCO<sub>3</sub> (1,26 g, 0,045 mol) en THF (15 ml) y EtOH (60 ml) se le añadió 5-fluoro-2,4-dicloropirimidina (3,2 g, 0,019 mol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitase durante una noche, la suspensión de color pardo se filtró y se lavó a fondo con EtOH. El filtrado se concentró a presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter para retirar el exceso de pirimidina para producir 3,7 g del producto deseado (89 %). RMN H:  $\delta$  12,57 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 8,28 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H) 3,11 (s, 3H).

45

**Ejemplo intermedio 5**

Preparación de *N*-(2-cloro-5-4-pirimidinil)-*N*-(3-metil-1H-indazol-6-il)amina.



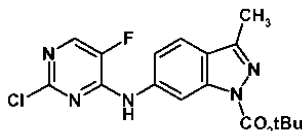
5

A una solución en agitación de 3-metil-6-aminoindazol (2,71 g, .015 mol) y NaHCO<sub>3</sub> (1,26 g, .045 mol) en THF (15 ml) y etanol (60 ml) se le añadió 2,4-dicloropirimidina (6,66 g, .045 mol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitase durante cuatro horas, la suspensión se filtró y se lavó a fondo con etanol. El filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se lavó con éter para retirar el exceso de pirimidina para producir 3,5 g (rendimiento del 89 %) de *N*-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*-(3-metil-1H-indazol-6-il)amina.

10

**Ejemplo intermedio 6**

15 Preparación de 6-[(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)amino]-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.



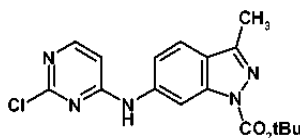
20

A una suspensión en agitación del producto del ejemplo intermedio 4 (3,0 g, 0,011 mol), trietilamina (1,5 ml, 0,011 mol), 4-dimetilaminopiridina (.13 g, 0,11 mmol) y acetonitrilo (14 ml) se le añadió DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Una vez que la mezcla estaba en solución, se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,36 g, 0,011 mol) durante tres minutos. Después de agitarse durante 1 hora, la solución se diluyó con agua y se extrajo con éter (3 X 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (9:1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc), dando 3,3 gramos del producto deseado (85 %).

25

**Ejemplo intermedio 7**

30 Preparación de 6-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.



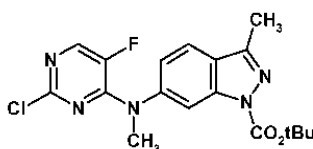
35

A una suspensión en agitación de *N*-(2-cloro-4-pirimidinil)-*N*-(3-metil-1H-indazol-6-il)amina (2,8 g, .011 mol), trietilamina (1,5 ml, .011 mol), 4-dimetilaminopiridina (.13 g, .11 mmol) y acetonitrilo (14 ml) se le añadió DMF (50 ml) a temperatura ambiente. Una vez que la mezcla estaba en solución, se añadió en porciones dicarbonato de di-*tert*-butilo (2,36 g, .011 mol) durante tres minutos. Después de agitarse durante 1 hora, la solución se diluyó con agua y se extrajo con éter (3X 40 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (gel de sílice, 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc), dando 3,3 gramos (rendimiento del 85 %) de 6-[(2-cloro-4-pirimidinil)amino]-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.

40

**Ejemplo intermedio 8**

Preparación de 6-[(2-cloro-5-fluoro-4-pirimidinil)(metil)amino]-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo.



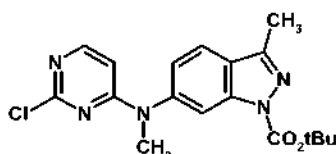
45

A una solución en agitación del producto del Ejemplo intermedio 6 (3,3 g, 8,8 mmol) en 44 ml de DMF se le añadió en porciones NaH (0,23 g, 9,6 mmol) durante 3 min a temperatura ambiente. Después de agitarse durante 15 min, se añadió gota a gota yodometano (1,37 g, 9,6 mmol). Después de agitarse durante 30 min, la reacción se interrumpió con agua y se extrajo con éter (3 X 30 ml). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un sólido de color amarillo. El sólido resultante se purificó por

5 cromatografía en columna sobre gel de sílice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), dando 3,26 g del producto deseado (95 %).  
RMN H: δ 8,18 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,48 (s, 3H) 1,54 (s, 9H). EM (ES+, m/z) 292 (M+H).

#### 10 **Ejemplo intermedio 9**

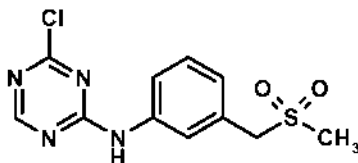
Preparación de 6-[(2-cloro-4-pirimidinil)(metil)amino]-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo.



15 Este intermedio en el que W = H se preparó de modo similar al Ejemplo intermedio 8 descrito anteriormente.

#### **Ejemplo intermedio 10**

20 Preparación de 4-Cloro-*N*-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina.

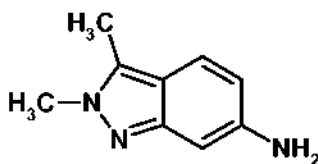


25 A un matraz seco que contenía una barra agitadora magnética una atmósfera de nitrógeno se le añadieron 0,247 g (1,33 mmol) de 3-[(metilsulfonyl)metil]anilina, 2 ml de acetonitrilo seco y 0,23 ml (1,3 mmol) de diisopropil etil amina y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A la solución fría se le añadió una solución de 0,2 g (1,33 mmol) de 2,4-dicloro-1,3,5-triazina en 2,4 ml de acetonitrilo seco durante 1 min. La mezcla de reacción se agitó durante aprox. 16 h y se añadió 1 gramo de gel de sílice. La mezcla se concentró al vacío a sequedad y se aplicó en la parte superior de la columna de gel de sílice y eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 15-50 %/diclorometano. Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 0,28 g (70 %) de

30 4-cloro-*N*-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-1,3,5-triazin-2-amina en forma de un sólido de color blanco. RMN H: δ 10,83 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,4 (t, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,94 (s, 3H); EM (ES+, m/z) 299, 301 (M+H).

#### **Ejemplo intermedio 11**

35 Preparación de 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina



40 A una solución en agitación de 18,5 g (0,11 mol) de 3-metil-6-nitro-1H-indazol en 350 ml de acetona, a temperatura ambiente, se le añadieron 20 g (0,14 mol) de tetrafluoroborato de trimetiloxonio. Después de que la solución se dejase en agitación en argón durante 3 horas, el disolvente se retiró a presión reducida. Al sólido resultante se le añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (600 ml) y una mezcla 4:1 de cloroformo-isopropanol (200 ml), y la mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con cloroformo-isopropanol adicional (4 x 200 ml) y la fase orgánica combinada se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La filtración y retirada del disolvente dio un sólido de color castaño. El sólido se lavó con

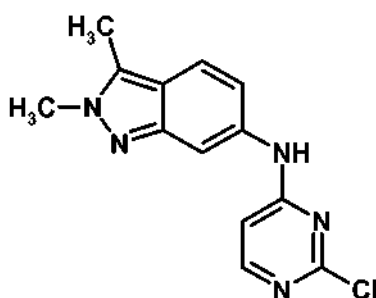
45 éter (200 ml) para proporcionar 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol en forma de un sólido de color amarillo (15,85 g, 73 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 8,51 (s, 1H), 7,94 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 2,67 (s, 3H).

EM (ES+, m/z) 192 (M+H).

A una solución en agitación de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (1,13 g) en 2-metoxietil éter (12 ml), a 0 °C, se le añadió gota a gota una solución de 4,48 g de cloruro de estaño (II) en 8,9 ml de HCl concentrado durante 5 min. Después de completarse la adición, el baño de hielo se retiró y la solución se dejó en agitación durante 30 min más. Se añadieron, aproximadamente, 40 ml de éter dietílico a la reacción, dando como resultado la formación de un precipitado. El precipitado resultante se aisló por filtración y se lavó con éter dietílico y proporcionó un sólido de color amarillo (1,1 g, 95 %), la sal HCl 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,88 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 162 (M+H).

### Ejemplo intermedio 12

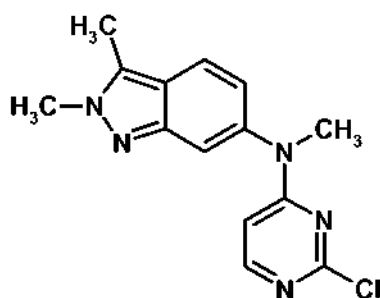
Preparación de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina



A una solución en agitación del Ejemplo intermedio 11 (2,97 g, .015 mol) y NaHCO<sub>3</sub> (5,05 g, .06 mol) en THF (15 ml) y etanol (60 ml) se le añadió 2,4-dicloropirimidina (6,70 g, .045 mol) a temperatura ambiente. Después de que la reacción se agitate durante cuatro horas a 85 °C, la suspensión se enfrió a ta, se filtró y se lavó a fondo con acetato de etilo. El filtrado se concentró a presión reducida, y el sólido resultante se trituró con acetato de etilo para producir 3,84 g (rendimiento del 89 %) de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,28 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,18 (s a, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,43 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 274 (M+H).

### Ejemplo Intermedio 13

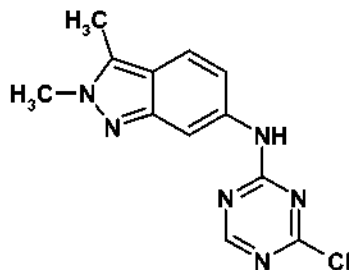
Preparación de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina



A una solución en agitación del intermedio 12 (7,37 g) en DMF (50 ml) se le añadieron C<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7,44 g, 2 equiv.) y MeI (1,84 ml, 1,1 equiv.) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en un baño de agua enfriada por hielo, y el precipitado se recogió por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó al aire para proporcionar *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,2,3-trimetil-2H-indazol-6-amina en forma de un sólido de color blanquecino (6,43 g, 83 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 288 (M+H).

**Ejemplo intermedio 14**

Preparación de 2-Cloro-5-((4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)amino]-1,3,5-triazina



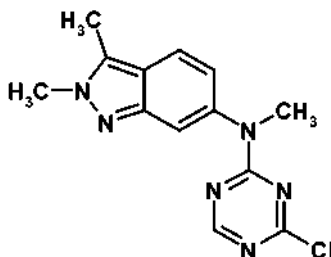
5

El Ejemplo intermedio 11 (base libre) (0,080 g, 0,5 mmol) y 2,4-dicloro-1,3,5-triazina (Harris, R.L.N.; **Amide- acid chloride adducts in organic synthesis. Parte 12. The synthesis of triazines from N-cianocarbamidates.** SYNTHESIS (1981), 11,907-8) (0,075 g, 0,5 mmol), se combinaron en acetonitrilo. Se añadió DIEA y la solución se agitó a TA durante 18 h. El precipitado resultante se retiró por filtración y se lavó con acetonitrilo para dar el producto puro analíticamente en forma de un sólido de color amarillo claro (0,10 g, 0,36 mmol). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 10,73 (s, 1H), 8,63 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,57 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 275 (M+H).

10

**Ejemplo intermedio 15**

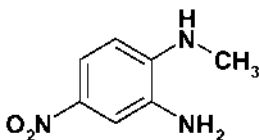
Preparación de 2-Cloro-5-((4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]-1,3,5-triazina



20

El Ejemplo intermedio 14 (0,05 g, 0,18 mmol) se combinó con carbonato de cesio (0,088 g, 0,27 mmol) y DMF (1 ml). Se añadió yoduro de metilo (0,033 ml, 0,54 mmol) y la solución se agitó a TA durante 18 h. Se añadió agua y la solución se lavó con éter dietílico. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar un vidrio de color amarillo claro (0,035 g, 0,12 mmol) que fue >90 puro según HPLC. Este material se usó directamente en la siguiente etapa. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 8,6 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 289 (M+H).

25

**Ejemplo intermedio 16**Preparación de N<sup>1</sup>-metil-4-nitrobenceno-1,2-diamina

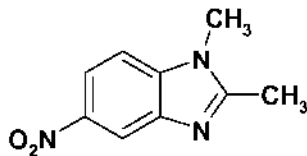
35

En un matraz de presión de 350 ml, se combinaron 2-fluoro-5-nitroanilina (10 g, .064 mol), metilamina como una solución 2 M en THF (65 ml, .13 mol) y carbonato potásico (18 g, .13 mol) en 1-metil-2-pirrolidiona (80 ml). El matraz se cerró herméticamente y se calentó a 120 °C durante una noche. La reacción se controló por TLC. Cuando la reacción se consideró terminada basándose en consumo de 2-fluoro-5-nitroanilina, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió 2-3 veces el volumen de reacción total de agua. Cuando se formó un precipitado, se filtró y se secó. El producto se usó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,54 (dd, J = 8,79, 2,64 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,64 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 8,79 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 4,39 Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 2,83 (d, J = 4,83 Hz, 3H).

40

**Ejemplo intermedio 17**

Preparación de 1,2-dimetil-5-nitro-1H-benzimidazol



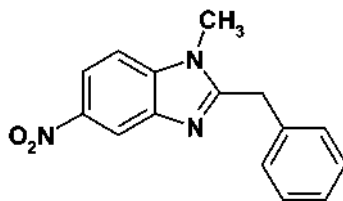
5

El Ejemplo intermedio 16 (7 g, .042 mol) y trimetoxi ortoacetato (5,86 ml, .046 mol) se combinaron en HCl 4 N (70 ml). La reacción se calentó a reflujo y seguido de TLC. Cuando la reacción se consideró terminada basándose en el consumo de diamina, se vertió lentamente en NaOH 6 N (65 ml) y hielo y se dejó agitar hasta que el pH fue mayor de 7,0. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material resultante se usó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 8,39 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,94, 2,20 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,94 Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

10

**Ejemplo intermedio 18**

Preparación de Preparación de 2-bencil-1-metil-5-nitro-1H-benzimidazol



15

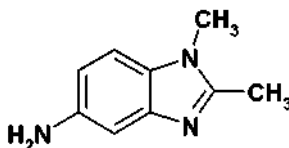
El Ejemplo intermedio 16 (2,3 g, .014 mol) y ácido fenilacético (2,8 g, .021 mol) se combinaron en HCl 4 N (30 ml). La reacción se calentó a reflujo y seguido de TLC. Cuando la reacción se considero terminada basándose en el consumo de diamina, se vertió lentamente en NaOH 6 N (27 ml) y hielo y se dejó agitar hasta que el pH fue mayor de 7,0. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El material resultante generalmente se usó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 8,46 (d, J = 2,20 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,94, 2,20 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,94 Hz, 1H) 7,30 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,79 (s, 3H).

20

25

**Ejemplo intermedio 19**

Preparación de 1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-amina

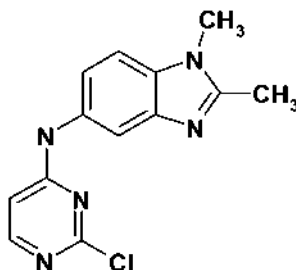


30

El Ejemplo intermedio 17 (7 g, .037 mol) y Pd al 10 %/C (.7 g) en una solución de metanol concentrado se agitó a aproximadamente 0,28 MPa de H<sub>2</sub> en un recipiente de presión apropiado usando un Hidrogenador Parr. Cuando la reacción se consideró terminada basándose en el consumo del nitrobenzimidazol, se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite y gel de sílice, que se lavó con una mezcla de EtOAc y MeOH y se concentró. El producto se usó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,11 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 1,51 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 8,38, 1,51 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

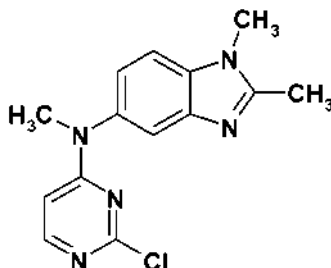
35

40

**Ejemplo intermedio 20**Preparación de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-amina

5

El Ejemplo intermedio 19 (4,5 g, 0,028 mol) y bicarbonato sódico (4,69 g, 0,056 mol) se combinaron en una mezcla 2:1 de EtOH:THF (180 ml). Se añadió 2,4-dicloropirimidina (8,32 g, 0,056 mol) y la reacción se calentó a 80 °C. La reacción se controló por TLC. Cuando la reacción se consideró terminada basándose en el consumo de aminobenzimidazol, la reacción se filtró mientras estaba caliente y el filtrado se concentró. El sólido resultante se lavó con éter y EtOAc para retirar el exceso de 2,4-dicloropirimidina y el sólido resultante se usó sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 9,97 (s, 1H) 8,11 (d, *J* = 5,91 Hz, 1H) 7,80 (s, 1H) 7,48 (d, *J* = 8,52 Hz, 1H) 7,27 (d, *J* = 7,83 Hz, 1H) 6,68 (d, *J* = 5,91 Hz, 1H) 3,74 (s, 3H) 2,54 (s, 3H).

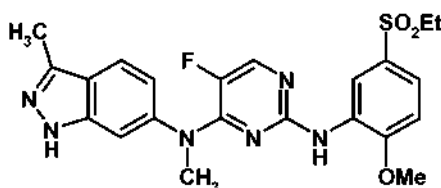
15 **Ejemplo intermedio 21**Preparación de *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,1,2-trimetil-1H-benzoimidazol-5-amina

20

El Ejemplo intermedio 20 (6,5 g, 0,024 mol) se disolvió en DMF (70 ml). Se añadió lentamente en porciones hidruro sódico (1,06 g de dispersión al 60 % en aceite mineral, 0,026 mol) y la reacción se dejó en agitación durante 20 minutos en atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (1,65 ml, 0,026 mol) se añadió y la reacción se agitó durante 30 minutos más. La reacción se controló por TLC. Cuando la reacción se consideró terminada basándose en el consumo de la anilino pirimidina, se añadió agua lentamente para inactivar el exceso de hidruro sódico y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua para retirar la DMF, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. La reacción se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y MeOH como eluyente para purificar. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,89 (d, *J* = 6,15 Hz, 1H) 7,59 (d, *J* = 8,50 Hz, 1H) 7,50 (d, *J* = 1,76 Hz, 1H) 7,13 (dd, *J* = 8,50, 1,90 Hz, 1H) 6,10 (d, *J* = 5,27 Hz, 1H) 3,75 (s, 3H) 3,41 (s, 3H) 2,53 (s, 3H).

30

El Ejemplo 1 enumera el procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y (II) en los que W = C-F:

**Ejemplo de referencia 1**35 *N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-5-fluoro-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina

A una suspensión en agitación del producto del Ejemplo intermedio 8 (2,0 g, 5,1 mmol) y 3-amino-4-metoxi-fenil etil sulfona (1,2 g, 5,6 mmol), en 10 ml de isopropanol, se le añadió una gota de HCl concentrado a 80 °C. Después de

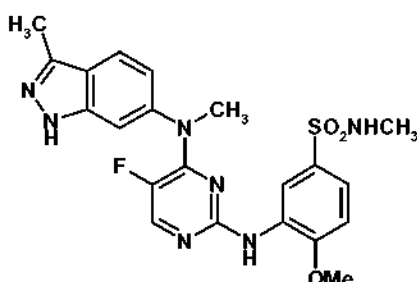


agitarse durante 15 h, la suspensión se concentró a presión reducida. El residuo resultante se diluyó con 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y 5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se diluyó con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 X 40 ml) y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado. Los extractos se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (4:1,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :EtOAc), dando 1,0 g (42 %) de *N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-5-fluoro-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina en forma de un sólido de color blanco. RMN H (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,96 (d, 1H,  $J = 5,5$ ), 7,92 (s, 1H), 7,64 (d, 1H,  $J = 8,6$ ), 7,42 (d, 1H,  $J = 8,4$ ), 7,31 (s, 1H), 7,22 (d, 1H,  $J = 8,6$ ), 6,99 (d, 1H,  $J = 8,4$ ), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,14 (c, 2H,  $J = 7,3$ ), 2,44 (s, 3H), 1,04 (t, 3H,  $J = 7,4$ ).

Los compuestos de los Ejemplos 2-15 se prepararon de acuerdo con el procedimiento general mostrado en el Ejemplo 1.

### Ejemplo de referencia 2

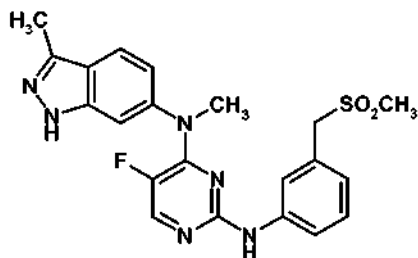
3-({5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil]amino)-4-metoxi-*N*-metilbencenosulfonamida



RMN H (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31 (3H, m), 7,00 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 1,10 (d, 6H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 442 (M+H).

### Ejemplo de referencia 3

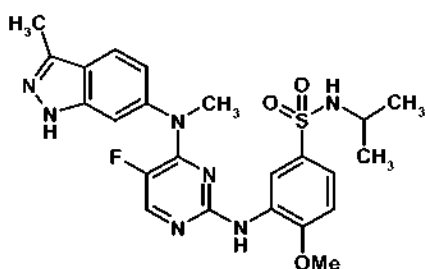
5-fluoro-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina



RMN H (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  12,65 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,02 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 2,87 (s, 3H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 441 (M+H).

### Ejemplo de referencia 4

3-({5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil]amino)-*N*-isopropil-4-metoxibencenosulfonamida

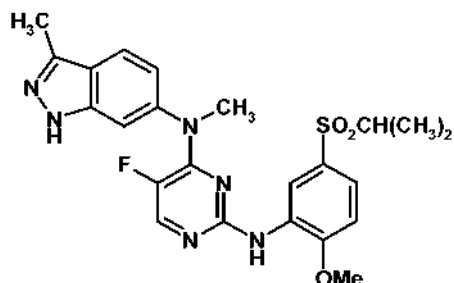


RMN H (400 MHz,  $\text{d}_6$ -DMSO):  $\delta$  12,59 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,16 (m, 1H), .89 (d, 6H); EM (ES+,

$m/z = 470$  (M+H).

**Ejemplo de referencia 5**

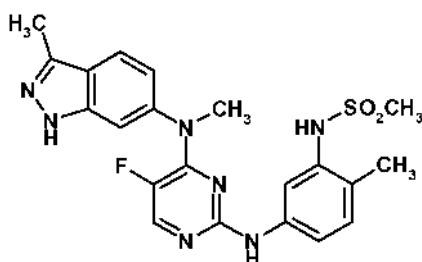
5 5-fluoro- $N^2$ -[5-(isopropilsulfonyl)-2-metoxifenil]- $N^4$ -metil- $N^4$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



10 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,60 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 4,04 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,11 (s, 3H), 1,10 (d, 6H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 485 (M+H).

**Ejemplo de referencia 6**

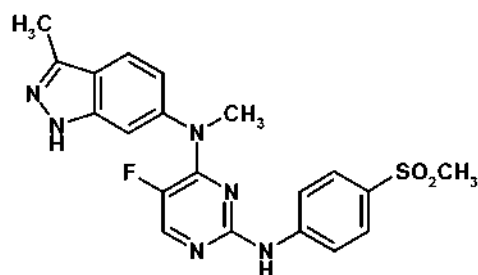
15  $N$ -[5-({5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)-2-metilfenil]metanosulfonamida



20 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,66 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 456 (M+H).

**Ejemplo de referencia 7**

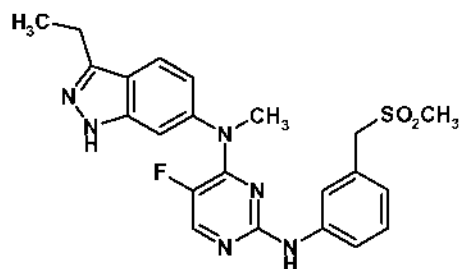
25 5-fluoro- $N^4$ -metil- $N^4$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)- $N^2$ -[4-(metilsulfonyl)fenil]-2,4-pirimidindiamina



30 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,68 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,38 (s, 3H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 427 (M+H).

**Ejemplo de referencia 8**

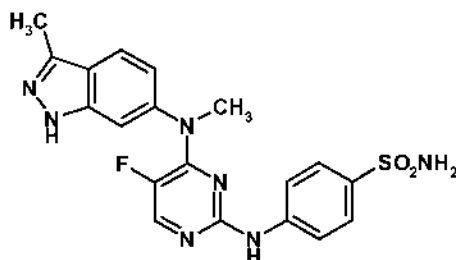
$N^4$ -(3-etil-1H-indazol-6-il)-5-fluoro- $N^4$ -metil- $N^2$ -[3-[(metilsulfonyl)metil]fenil]-2,4-pirimidindiamina



5 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,57 (s a, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, 1H,  $J = 5,7$ ), 7,75 (s a, 1H), 7,67 (d, 1H,  $J = 8,6$ ), 7,60 (d, 1H,  $J = 8,5$ ), 7,28 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H,  $J = 7,8, 7,9$ ), 6,97 (d, 1H,  $J = 8,4$ ), 6,87 (d, 1H,  $J = 7,5$ ), 4,31 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,88 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 1,26 (t, 3H,  $J = 7,6$ ); EM (AP+,  $m/z$ ) = 455 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 9

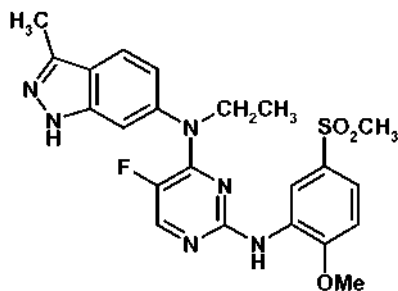
10 4-((5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



15 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,65 (s a, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,10 (s a, 1H), 7,00 (d, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,40 (s, 3H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 428 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 10

$N^4$ -etil-5-fluoro- $N^2$ -[2-metoxi-5-(metilsulfonil)fenil]- $N^4$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina

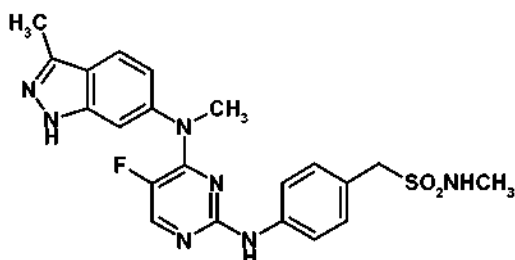


20 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,57 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,98 (c, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 1,15 (t, 3H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 471 (M+H).

25

#### Ejemplo de referencia 11

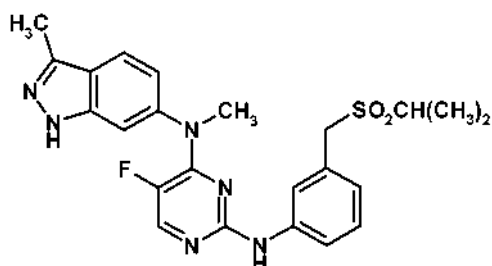
[4-((5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]- $N$ -metilmetanosulfonamida



RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,57 (s, 1H), 9,35 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 4,14 (s, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 456 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 12

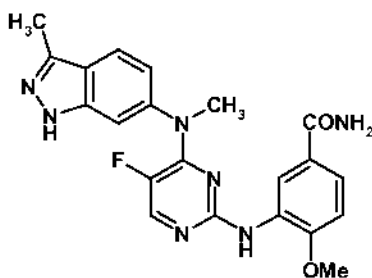
5-fluoro-N<sup>2</sup>-{3-[(isopropilsulfonil)metil]fenil}-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,70 (s a, 1H), 9,73 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,18 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,21 (d, 6H); EM (ES+, m/z) = 469 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 13

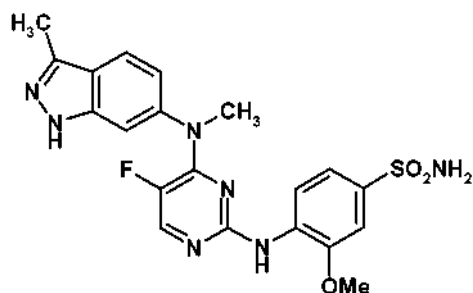
3-({5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)-4-metoxibenzamida



RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,62 (s, 1H), 8,80 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,11 (s a, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,49 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 422 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 14

4-({5-fluoro-4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)-3-metoxibencenosulfonamida

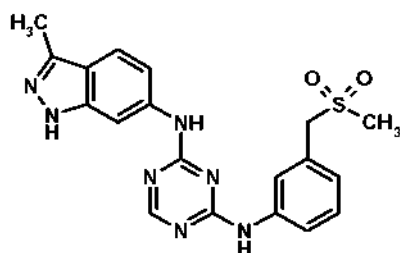


RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,30 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,10 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,20 (s a, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,47 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 457 (M+H).

Los Ejemplos 15 y 16 enumeran el procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y (II) en los que  $W = N$ :

#### Ejemplo de referencia 15

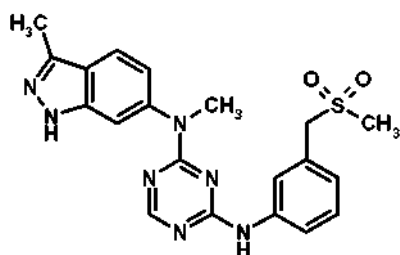
Trifluoroacetato de  $N^2$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)- $N^4$ -(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



A un matraz que contenía una barra agitadora magnética se le añadieron 0,03 g (0,20 mmol) de 3-metil-1H-indazol-6-amina y 0,060 g (0,20 mmol) de 4-cloro- $N$ -(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina y 2 ml de isopropanol y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante aprox. 16 horas. Después de la refrigeración la mezcla de reacción precipitó en un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 4 ml), acetonitrilo (4 ml), y éter etílico (4 ml) y se secó al vacío para dar clorhidrato de  $N^2$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)- $N^4$ -(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina en forma de un sólido. El sólido se purificó por HPLC-FI C-18 usando un gradiente de acetonitrilo/agua que contenía un tampón de ácido trifluoroacético al 0,5 %. La concentración de las fracciones apropiadas dio 0,015 g (10 %) de trifluoroacetato de  $N^2$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)- $N^4$ -(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina en forma de un sólido de color blanco. RMN H:  $\delta$  12,4 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,8 (s a, 1H), 7,67 (s a, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,29(m, 2H), 7,02 (d, 1H), 4,34 (s a, 2H), 2,83 (s a, 3H), 2,40 (s, 3H). EM (ES+, m/z) = 409 (M+H).

#### Ejemplo de referencia 16

Clorhidrato de  $N^2$ -metil- $N^2$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)- $N^4$ -(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



A un matraz que contenía una barra agitadora magnética se le añadió 0,027 g (0,17 mmol) de  $N$ ,3-dimetil-1H-indazol-6-amina y 0,058 g (0,19 mmol) de 4-cloro- $N$ -(3-[(metilsulfonyl)metil]fenil)-1,3,5-triazin-2-amina y 2 ml de isopropanol y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante aprox. 16 horas. Después de la refrigeración la mezcla de reacción precipitó en un sólido. El sólido se filtró y se lavó con acetato de etilo (2 x 4 ml), acetonitrilo (4 ml),

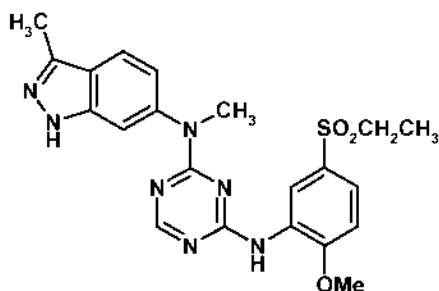
y éter etílico (4 ml) y se secó al vacío para dar 0,03 g (42 %) de clorhidrato de *N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-[3-[(metilsulfonil)metil]fenil]-1,3,5-triazina-2,4-diamina en forma de un sólido de color rosa claro. Algunos de los picos en el espectro de RMN eran amplios a temperatura ambiente. El calentamiento a 90 °C produjo picos que se resolvieron bien. RMN H: δ 12,5 (s a, 1H), 9,9 (s a, 1H), 8,24 (m, 1H) 7,72 (d, 1H) 7,5 (m), 7,38 (s, 1H), 7,01 (d, 1H) 6,9 (s a, 1H) 3,47 (s, 3H), 2,75 (s a, 3H), 2,47 (S, 3H). RMN H (a 90 °C): δ 9,62 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (s, 1H) 7,1 (m, 3H), 4,13 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,55 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 424 (M+H).

En la mayoría de los casos las sales clorhidrato se obtienen con suficiente pureza. Cuando este no es el caso, las sales clorhidrato amina se purifican o bien por Cromatografía Líquida de Alta presión de Fase Inversa (HPLCFI) o por cromatografía de fase normal cargando los sólidos en 1 gramo de gel de sílice. La mezcla de gel de sílice se carga después en la parte superior de una columna de gel de sílice y eluye con un gradiente de cloroformo/acetato de etilo a metanol/acetato de etilo. Como se indica anteriormente, algunos de los picos en el espectro de RMN son amplios a temperatura ambiente. El calentamiento a 90 °C produce picos que están bien resueltos.

Los compuestos de los Ejemplos 17-20 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales mostrados anteriormente en los Ejemplos 15 y 16.

#### Ejemplo de referencia 17

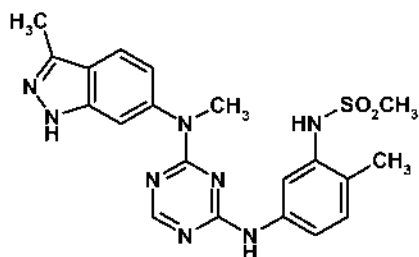
Clorhidrato de *N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1,3,5-triazina-2,4-diamina



RMN H (d<sub>6</sub>DMSO, 300 MHz): δ 8,89 (s a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,13 (s a, 2H), 1,08 (t, 3H). A 90 grados, los picos se afinan y el pico a 3,13 resuena como un cuarteto. EM (AP+, m/z) = 454 (M+1).

#### Ejemplo de referencia 18

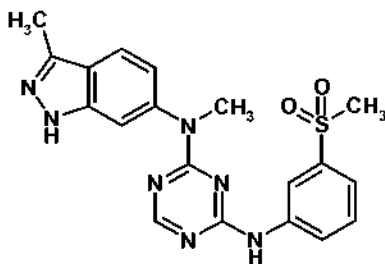
*N*-[2-metil-5-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino)fenil]metanosulfonamida



RMN H (d<sub>6</sub>DMSO, 300 MHz): δ 12,60 (s a, 1H), 9,6 (s a, 1H), 8,92 (s a, 1H), 8,15 (s a, 1H) 7,67 (d, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 2,14 (s, 3H). RMN H (d<sub>6</sub>DMSO a 90 °C, 300 MHz): δ 12,46 (s a, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,99, (s, 3H), 2,24 (s, 3H). EM (AP+, m/z) = 439 (M+1).

#### Ejemplo de referencia 19

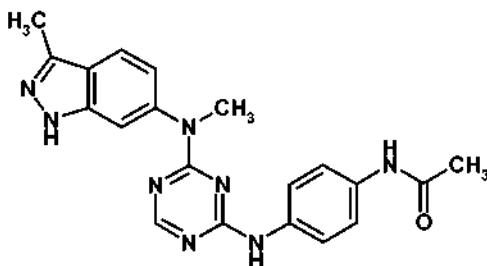
*N*<sup>2</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-[3-(metilsulfonil)fenil]-1,3,5-triazina-2,4-diamina



5 RMN H (d<sub>6</sub>DMSO a 90 °C, 300 MHz): δ 12,48 (s a, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,07 (d, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). Nota: a temperatura ambiente, el grupo SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> resuena a 3,05 como un singlete amplio, mientras que a 90 °C, el grupo SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> resuena en el pico de H<sub>2</sub>O. EM (ES+, m/z) = 410 (M+1).

### Ejemplo de referencia 20

10 Clorhidrato N-[4-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-1,3,5-triazin-2-il}amino)fenil]acetamida

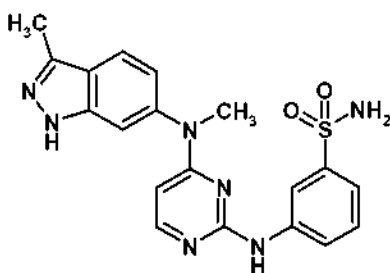


15 RMN H (d<sub>6</sub>DMSO a 90 °C, 300 MHz): δ 9,58 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,03 (s, 3H). EM (ES+, m/z) = 389 (m+1).

El Ejemplo 21 enumera el procedimiento general para la síntesis de compuestos de fórmula (I) y (II) en los que W = C-H:

### 20 Ejemplo 21

Clorhidrato de 3-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida



25 A una solución del Ejemplo intermedio 9 (200 mg, 0,535 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (92,1 mg, 0,535 mmol) en isopropanol (6 ml) se le añadieron 4 gotas de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con éter (6 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter. 3-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)-bencenosulfonamida se aisló en forma de un sólido blanquecino (214 mg).

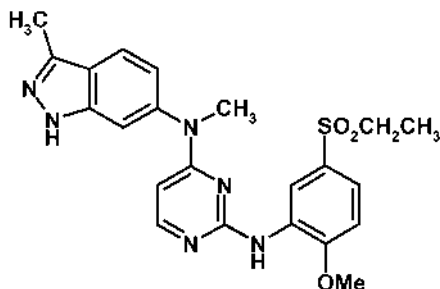
30 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 12,73 (s a, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,25 (s a, 2H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 410 (M+H).

35 A menos que se indique otra cosa, los compuestos de los Ejemplos 22-37 y 41-68 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales mostrados anteriormente en el Ejemplo 21. En la mayoría de los casos, las sales clorhidrato

se obtienen fácilmente como se ha descrito en el experimento anterior. En ciertos casos fue más conveniente para aislar el compuesto final como su base libre repartiéndolo con un disolvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo) y una base acuosa (por ejemplo, bicarbonato sódico acuoso). Será fácilmente evidente para los expertos en la materia que la síntesis de estos ejemplos usará el Esquema 1 o el Esquema 2 descrito anteriormente, dependiendo del grupo X<sub>4</sub>, la naturaleza que define el agente de alquilación cuyo uso se describe el Esquema 2. Los datos de RMN que definen estos ejemplos describen ya sea la forma salina o la forma de base libre.

**Ejemplo 22**

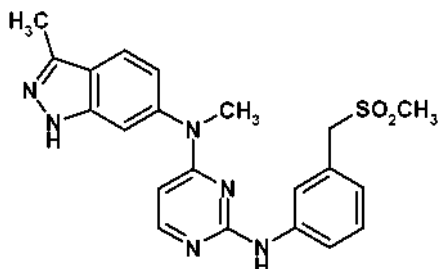
10 N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



15 RMN H: δ 12,74 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,18 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,09 (t, J = 7,4 Hz, 3H); EM (ES+, m/z) = 451,452 (M+H).

**Ejemplo 23**

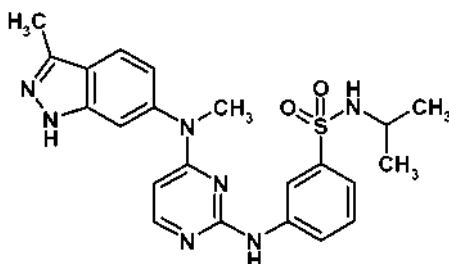
20 N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-(3-[(metilsulfonil)metil]fenil)-2,4-pirimidindiamina



25 RMN H: δ 12,70 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,15 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 423, 424 (M+H).

**Ejemplo 24**

30 N-isopropil-3-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)bencenosulfonamida

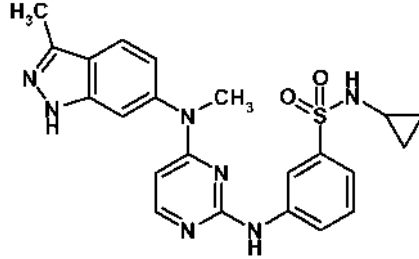


35 RMN H: δ 12,84 (s, 1H), 10,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 6,5 Hz, 1H), (s, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,25 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,8 Hz, 6H).



**Ejemplo de referencia 25**

*N*-ciclopropil-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



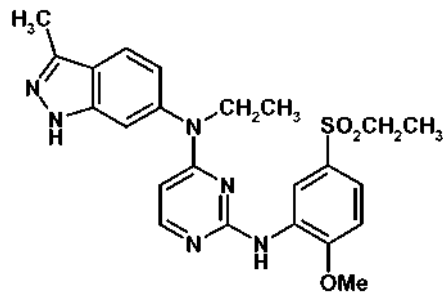
5

RMN H:  $\delta$  12,72 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (d, J =6,1 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,78 (d, J =5,2 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,37 (t, J =8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J =7,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J =8,5 Hz, 1H), 5,79 (d, J =6,1 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,18-2,10 (m, 1H), 0,51-0,30 (m, 4H).

10

**Ejemplo 26**

*N*<sup>4</sup>-etil-*N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



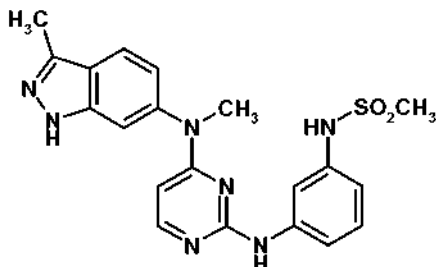
15

RMN H:  $\delta$  12,70 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 5,57 (d, 1H), 4,05 (c, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,12 (c, 2H), 1,14 (t, 3H), 1,06 (t, 3H); EM (ES+, m/z) = 485 (M+H).

20

**Ejemplo 27**

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



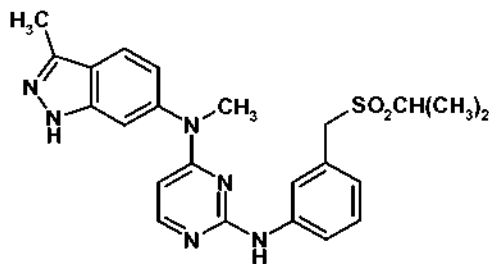
5

RMN H:  $\delta$  12,66 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,04 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,71 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,44 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,46 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 424, 426 (M+H).

10

**Ejemplo 28**

*N*<sup>2</sup>-{3-[(isopropilsulfonil)metil]fenil}-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



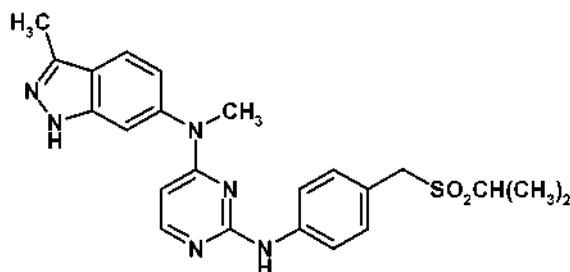
15

RMN H:  $\delta$  12,88 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,12 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,16 (septuplete, J = 6,8 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,8 Hz, 6H); EM (ES+, m/z) = 451,452 (M+H).

20

**Ejemplo 29**

*N*<sup>2</sup>-{4-[(isopropilsulfonil)metil]fenil}-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



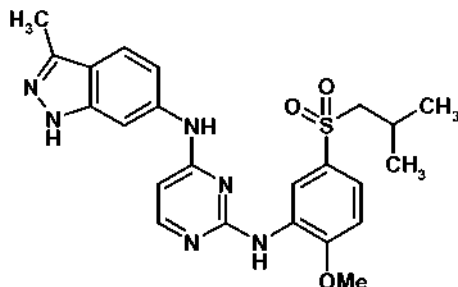
25

RMN H:  $\delta$  12,87 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 7,85 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 5,98 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,54 (s, 3H), 3,14 (septuplete, J = 6,3 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,26 (d, J = 6,3 Hz, 6H); EM (ES+, m/z) = 451,452 (M+H).

30

**Ejemplo 30**

*N*<sup>2</sup>-[5-(isobutilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



5

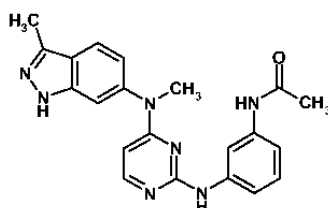
RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,29 (s,1H), 9,57 (s,1H), 8,75 (dd,1H,J=2,14 Hz y J=6,42 Hz), 8,05 (d, 1H, J = 5,89, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,77 (d,1H,J=2,85 Hz), 7,54 (d, 1H, J = 8,74 Hz), 7,47 (dd, 1H, J = 2,14 Hz y J=8,56 Hz), 7,23 (d, 1H, J = 8,65 Hz), 7,16 (d,1H, J = 8,56 Hz), 6,33 (d,1H, J = 5,71 Hz), 3,94 (s,1H, 3H), 3,00 (d,1H, J = 6,42 Hz), 2,39 (s,3H), 1,97 - 1,90 (m, 1H), 0,87 (d, 6H, J = 6,78 Hz), EM (ES+,M/Z) 467 (M+H),(ES-,m/z) 465 (M-H).

10

**Ejemplo 31**

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

15



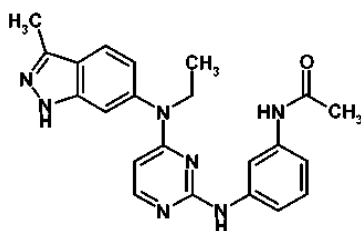
20

RMN H: δ 12,70 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,99 (s, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,01 (dd, 1H), 5,76 (d, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,01 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 388 (M+H).

**Ejemplo 32**

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

25

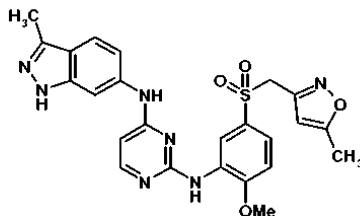


30

RMN H: δ 12,67 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,45 (dd, 1H), 6,41 (dd, 2H), 5,76 (d, 1H), 3,97 (c, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 402 (M+H).

**Ejemplo de referencia 33**

*N*<sup>2</sup>-(2-metoxi-5-((5-metil-3-isoxazolil)metil)sulfonil)fenil)-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



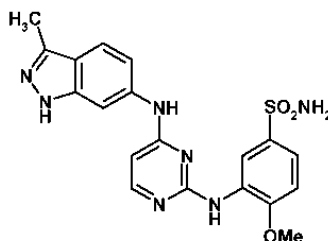
5

RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,34 (s a, 1H), 9,63 (s a, 1H), 8,77 - 8,75 (m, 1H), 8,08 (d, 1H, *J* = 5,79 Hz), 7,90 (s a, 1H), 7,78 (s a, 1H), 7,41 (dd, 1H, *J* = 2,12 Hz y *J* = 8,61 Hz), 7,24 (d, 1H, *J* = 8,75 Hz), 7,19 (s a, 1H), 6,38 (d, 1H, *J* = 5,93 Hz), 6,14 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), EM (ES+, *m/z*) 506 (M+H).

10

**Ejemplo 34**

4-metoxi-3-((4-((3-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



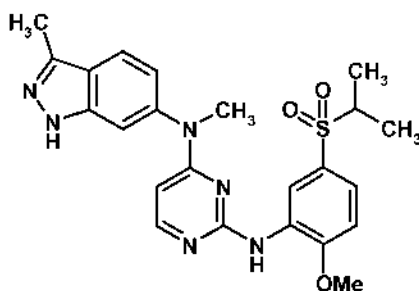
15

RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,28 (s a, 1H), 9,56 (s a, 1H), 8,72 (s a, 1H), 8,02 (d, 1H, *J* = 5,71 Hz), 7,87 (s a, 1H), 7,74 (s a, 1H), 7,55 (d, 1H, *J* = 8,74 Hz), 7,43 (d, 1H, *J* = 8,03 Hz), 7,17 - 7,13 (m, 4H), 6,32 (d, 1H, *J* = 5,89 Hz), 3,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), EM (ES, *m/z*) 424 (M-H).

20

**Ejemplo 35**

*N*<sup>2</sup>-[5-(isopropilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



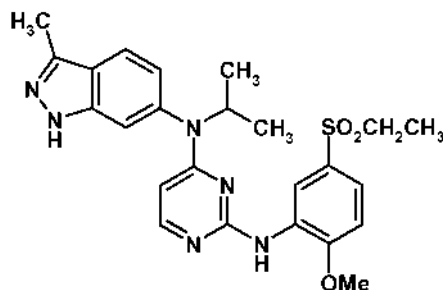
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,71 (s a, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,83-7,79 (m, 2H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,74 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 3,24 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,11 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H). EM (ES+, *m/z*) 467 (M+H).

30

**Ejemplo 36**

*N*<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-*N*<sup>4</sup>-isopropil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



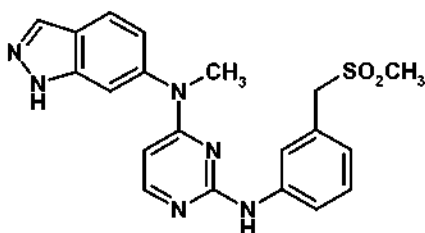
5

RMN H:  $\delta$  12,69 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 5,26 (d, 1H), 5,24 (m, 1H), 4,28 (c, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 1,31 (t, 3H), 1,08 (d, 6H); EM (ES+, m/z) = 481 (M+H).

10

**Ejemplo 37**

*N*<sup>4</sup>-(1H-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina



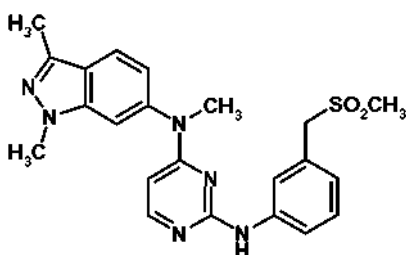
15

RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO)  $\delta$  13,15 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,10 (s a, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 3H), 7,66 (d, 1H, *J* = 9,74 Hz), 7,47 (s, 1H), 7,13 (t, 1H, *J* = 7,90 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 8,33 Hz), 6,89 (d, 1H, *J* = 7,34 Hz), 5,82 (d, 1H, *J* = 5,93 Hz), 4,29 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), EM (AP+, m/z) 409 (M+H).

20

**Ejemplo 38**

*N*<sup>4</sup>-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina



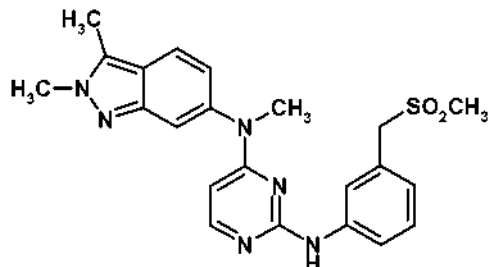
25

A una solución de *N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina (Ejemplo 23) (389 mg, 0,92 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mg, 1,84 mmol) seguido de yodometano (64  $\mu$ l, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La purificación del producto en bruto mediante TLC prep. proporcionó 260 mg de *N*<sup>4</sup>-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO)  $\delta$  9,25 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,49(s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 437 (M+H).

35

**Ejemplo 39**

N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina



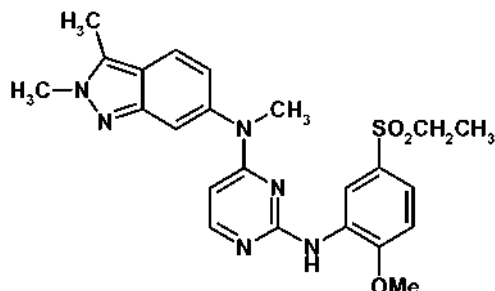
5

A una solución de N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina (Ejemplo 23) (389 mg, 0,92 mmol) en DMF (4 ml) se le añadió Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (600 mg, 1,84 mmol) seguido de yodometano (64 ul, 1,02 mmol). La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. La purificación de producto en bruto mediante TLC prep. proporcionó 120 mg N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 9,23 (s, 1H), 7,84-7,86 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 5,81 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,45 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 437 (M+H).

15

**Ejemplo 40**

N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-metil-2,4-pirimidindiamina



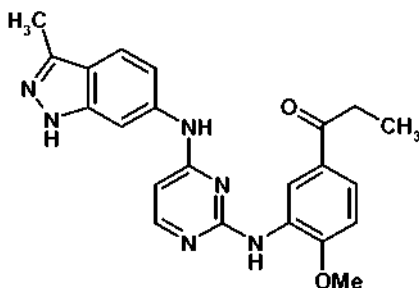
20

Este ejemplo se preparó usando procedimientos similares a los del Ejemplo 39. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 9,15 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,79-7,81 (m, 2H), 7,47-7,50 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,22 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EM (ES+, m/z) 467 (M+H).

25

**Ejemplo 41**

1-[4-metoxi-3-({4-[(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil}amino)fenil]-1-propanona



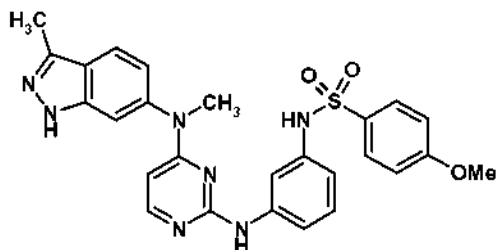
30

RMN H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,45 (s a, 1H), 11,01 (s a, 1H), 9,90 (s a, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,99 (d, 1H, J = 6,78 Hz), 7,89 (d, 1H, J = 7,33 Hz), 7,59 (s a, 1H), 7,51 (d, 1H, J = 6,78 Hz), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,66

(s a, 2H), 2,43 (s, 3H), 0,85 (s a, 3H), EM (ES+, m/z) 403 (M+H).

**Ejemplo de referencia 42**

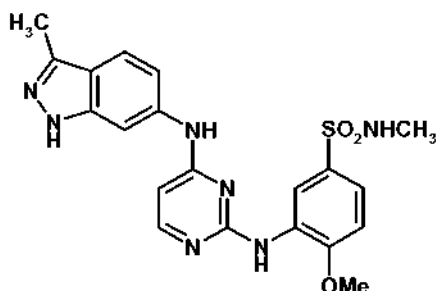
5 4-metoxi-*N*-[3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]bencenosulfonamida



10 RMN H:  $\delta$  12,87 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 7,85 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,25 (d,  $J=7,7$  Hz, 1H), 7,04 (d,  $J=8,8$  Hz, 2H), 7,02 (d,  $J=8,5$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J=8,1$  Hz, 1H), 5,89 (d,  $J=7,2$  Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,51 (s, 3H); EM (ES+, m/z) = 516, 517 (M+H).

**Ejemplo 43**

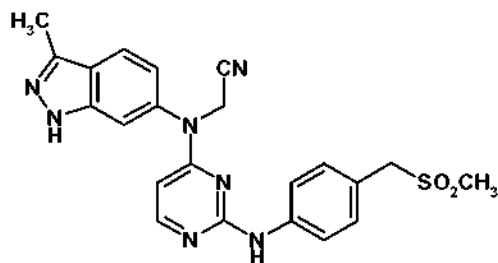
15 4-metoxi-*N*-metil-3-((4-[(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida



20 RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,31 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,03 (d, 1H,  $J=5,71$  Hz), 7,89 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H,  $J=8,56$  Hz), 7,36 (d, 1H,  $J=8,38$  Hz), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 6,33 (d, 1H,  $J=5,89$  Hz), 3,92 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (d, 3H,  $J=4,99$  Hz), EM (AP+, m/z) 440 (M+H).

**Ejemplo 44**

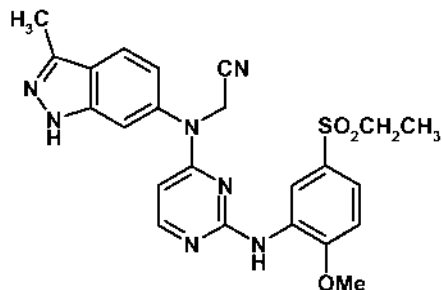
25 [(3-metil-1H-indazol-6-il)(2-(4-[(metilsulfonil)metil]anilino)-4-pirimidinil)amino]acetronitrilo



30 RMN  $^1$ H (300 MHz,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  12,83 (s a, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,97 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 7,86 (d,  $J=8,3$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (d,  $J=8,5$  Hz, 2H), 7,03 (dd,  $J=8,5$  &  $1,5$  Hz, 1H), 5,78 (d,  $J=5,9$  Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 448 (M+H).

**Ejemplo 45**

[[2-[5-(etilsulfonil)-2-metoxianilino]-4-pirimidinil](3-metil-1H-indazol-6-il)amino]acetonitrilo



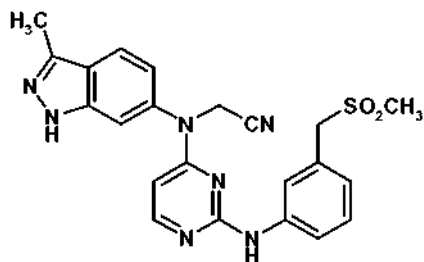
5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,85 (s a, 1H), 8,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52-7,49 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 8,5 & 1,4 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,22 (c, J = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,4 Hz, 3H). EM (ES+, m/z) 478 (M+H).

10

**Ejemplo 46**

[(3-metil-1H-indazol-6-il)(2-{3-[(metilsulfonil)metil]anilino}-4-pirimidinil)amino]acetonitrilo



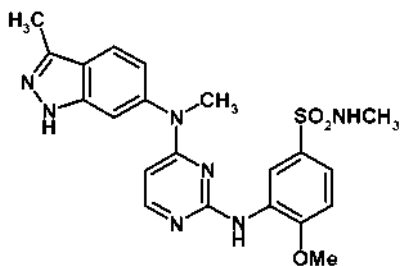
15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,83 (s a, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04-6,96 (m, 2H), 5,76 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 448 (M+H).

20

**Ejemplo 47**

4-metoxi-N-metil-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



25

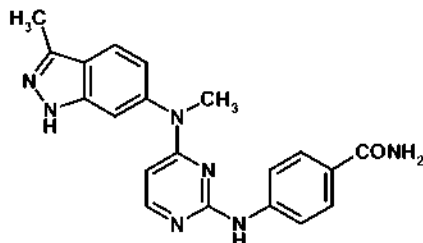
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 12,70 (s a, 1H), 8,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74-7,80 (m, 3H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,15-7,18 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (d, J = 5,0 Hz, 3H). EM (ES+, m/z) 454 (M+H).

30



**Ejemplo 48**

4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzamidina



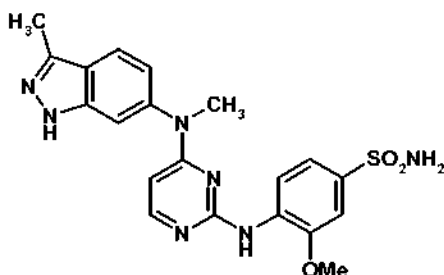
5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,72 (s a, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,89 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,69-7,72 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,09 (s a, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 374 (M+H).

10

**Ejemplo 49**

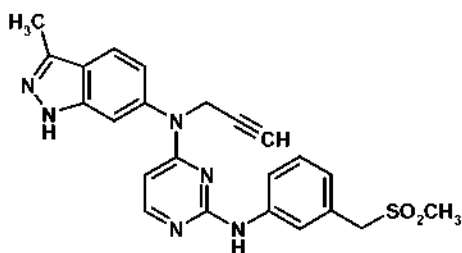
3-metoxi-4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida



15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,92 (s a, 1H), 9,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,97-8,04 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,20 (dd, J = 8,6 & 1,5 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 440 (M+H).

20

**Ejemplo 50**N<sup>4</sup>-etinil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonil)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina

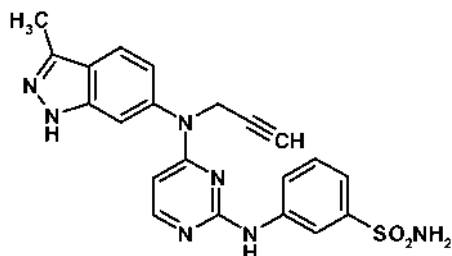
25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,99 (s a, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,38 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,68 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 447 (M+H).

30

**Ejemplo 51**

3-((4-[(3-metil-1H-indazol-6-il)(2-propinil)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida



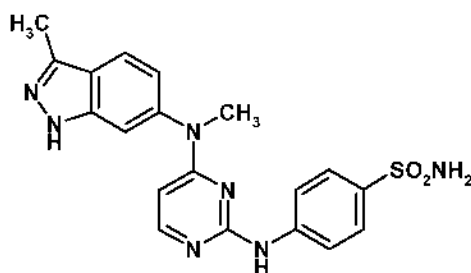
5

RMN H (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,76 (s a, 1H), 9,62 (s, 1H), 8,29 (s a, 1H), 7,97 (s a, 1H), 7,92 (d, 1H,  $J = 5,8$ ), 7,81 (d, 1H,  $J = 8,6$ ), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, 1H,  $J = 4,2$ ), 7,26 (s, 2H), 7,03 (d, 1H,  $J = 8,4$ ), 5,76 (d, 1H,  $J = 5,9$ ), 4,80 (s, 2H), 3,18 (s, 1H), 2,88 (m, 2H), 2,49 (s, 3H); EM (ES+,  $m/z$ ) = 455 (M+H).

10

**Ejemplo 52**

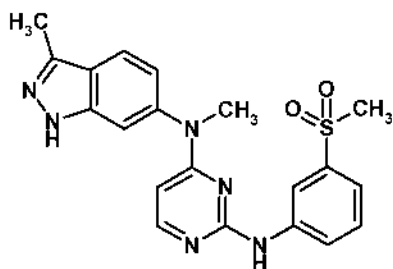
4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida



15

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ DMSO)  $\delta$  12,91 (s a, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,10 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,98 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,29 (s a, 2H), 7,20 (dd,  $J = 8,5$  & 1,5 Hz, 1H), 6,08 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,69 (s, 3H). EM (ES+,  $m/z$ ) 410 (M+H).

20

**Ejemplo 53** $N^4$ -metil- $N^4$ -(3-metil-1H-indazol-6-il)- $N^2$ -[3-(metilsulfonil)fenil]-2,4-pirimidmediamina

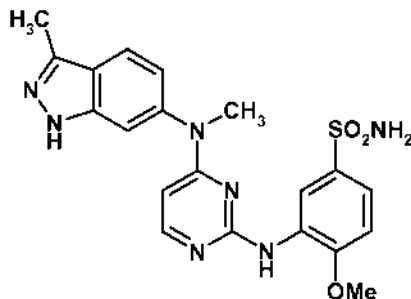
25

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $d_6$ DMSO)  $\delta$  12,75 (s a, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,87-7,89 (m, 2H), 7,80 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,03 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,82 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM (ES+,  $m/z$ ) 409 (M+H).

30

**Ejemplo 54**

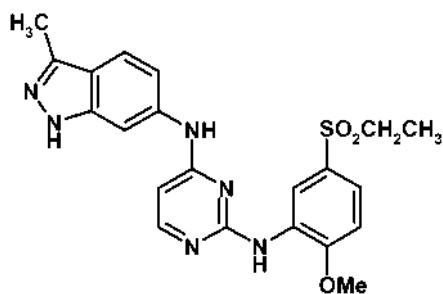
4-metoxi-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 9,95 (s a, 1H), 8,73 (s a, 1H), 7,86-7,91 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,30-7,34 (m, 3H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,52 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 440 (M+H).

10

**Ejemplo 55**N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonil)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina

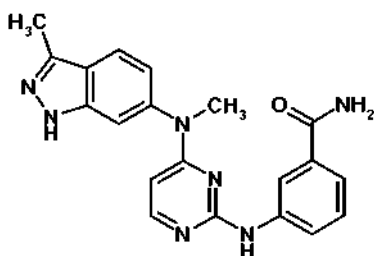
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 11,42 (s a, 1H), 10,19 (s a, 1H), 7,96 (d, 2H, J = 7,14 Hz), 7,74 (dd, 1H, J = 1,92 Hz y J = 8,7 Hz), 7,53 (s a, 1H), 7,39 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 7,32 (s a, 1H), 6,64 (s a, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,96 (s a, 2H), 2,39 (s, 3H), 0,90 (s a, 3H), EM (ES-, m/z) 437 (M-H).

20

**Ejemplo 56**

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



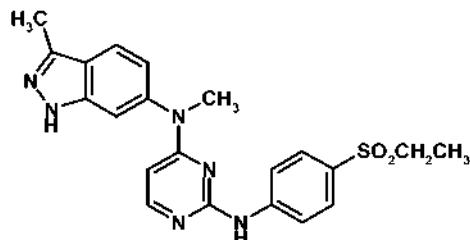
25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 12,83 (s, 1H), 9,84 (s a, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,92-7,84 (m, 3H), 7,78 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51-7,48 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 374 (M+H).

30

**Ejemplo 57**

*N*<sup>2</sup>-[4-(etilsulfonil)fenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



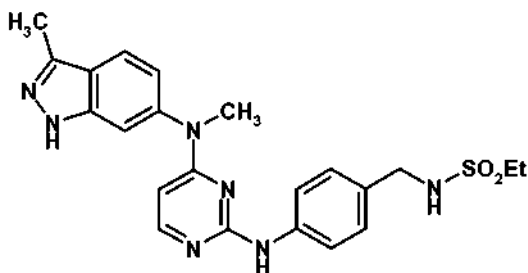
5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,89-7,95 (m, 3H), 7,81 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,03 (dd, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 1H), 5,96 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 3,16 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). EM (ES+, *m/z*) 423 (M+H).

10

**Ejemplo 58**

*N*-[4-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil]amino)encil]etanosulfonamida



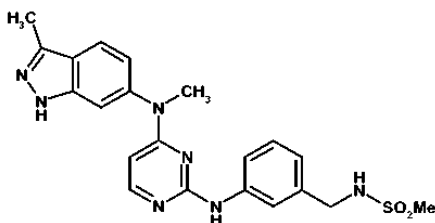
15

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,7 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 7,47 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,0 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,87 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

20

**Ejemplo 59**

*N*-[3-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil]amino)encil]metanosulfonamida



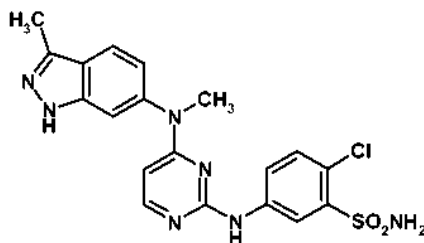
25

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,7 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,12 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,0 (dd, *J* = 1,6 Hz, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,84 (2, 3H), 2,51 (s, 3H).

30

**Ejemplo 60**

2-cloro-5-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida

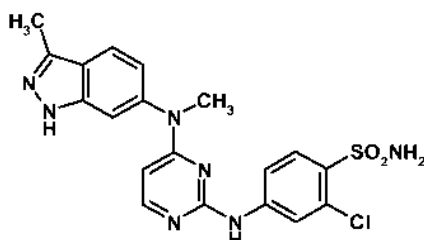


5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,79-7,87 (m, 2H), 7,34-7,46 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,51 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 444 (M+H).

**Ejemplo 61**

2-cloro-4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida

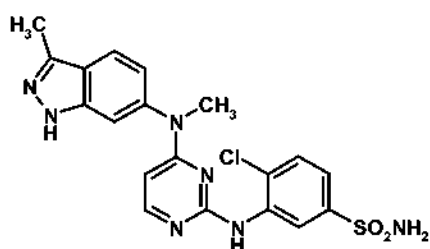


15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64-7,73 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (s, 2H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,95 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 444 (M+H).

**Ejemplo 62**

4-cloro-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)bencenosulfonamida



25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,73 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,78-7,85 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,48 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 444 (M+H).

30

**Ejemplo 63**

3-metil-4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



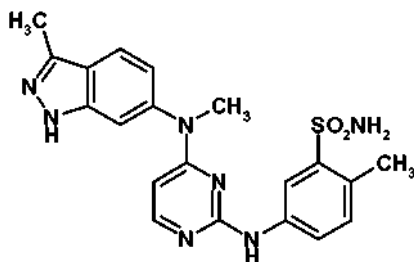
5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,84 (s a, 1H), 9,33 (s a, 1H), 7,82-7,92 (m, 3H), 7,69 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27 (s, 2H), 7,04 (dd, J = 8,5 & 1,3 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,36 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 424 (M+H).

10

**Ejemplo 64**

2-metil-5-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



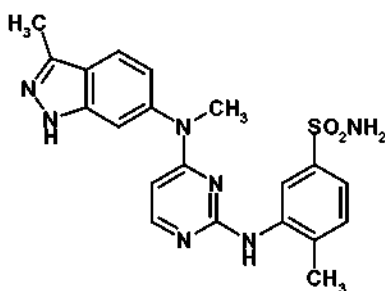
15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,71 (s a, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,67-7,87 (m, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,47 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 424 (M+H).

20

**Ejemplo 65**

4-metil-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida



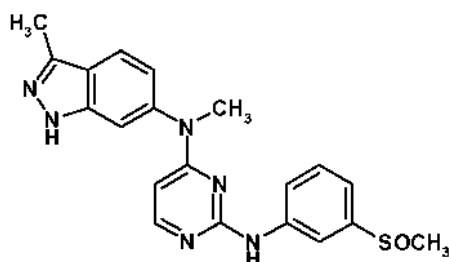
25

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,71 (s a, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82-7,89 (m, 2H), 7,62 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,05 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,46 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,39 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 424 (M+H).

30

**Ejemplo 66**

*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-*N*<sup>2</sup>-[3-(metilsulfinil)fenil]-2,4-pirimidindiamina



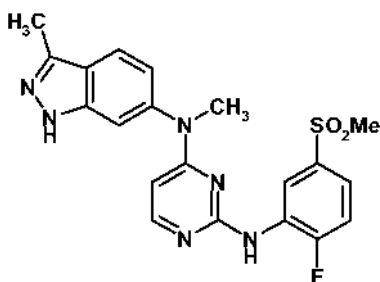
5

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,72 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,50 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 (s, 3H). EM (ES<sup>+</sup>, *m/z*) 393 (M+H).

10

**Ejemplo 67**

*N*<sup>2</sup>-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina

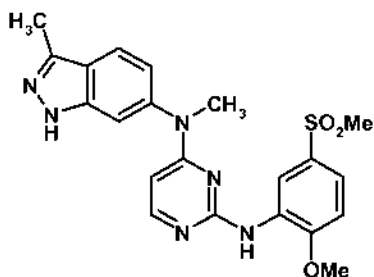


15

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ 12,76 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,79-7,85 (m, 2H), 7,42-7,59 (m, 3H), 7,02 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). EM (ES<sup>+</sup>, *m/z*) 427 (M+H).

**Ejemplo 68**

*N*<sup>2</sup>-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil]-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina



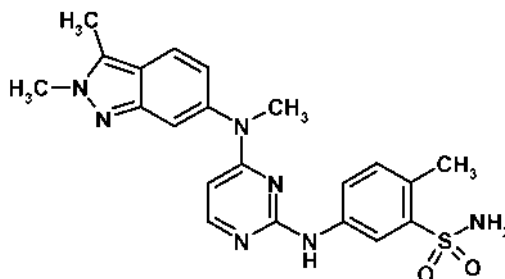
25

RMN <sup>1</sup>H: δ 12,74 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,48 (s, 3H); EM (ES<sup>+</sup>, *m/z*) = 439 (M+H).

30

**Ejemplo 69**

5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida



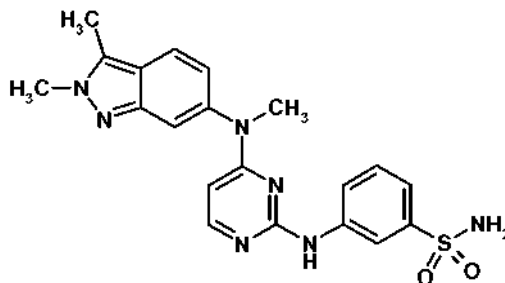
5

A una solución del Ejemplo intermedio 13 (200 mg, 0,695 mmol) y 5-amino-2-metilbencenosulfonamida (129,4 mg, 0,695 mmol) en isopropanol (6 ml) se le añadieron 4 gotas de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta y se diluyó con éter (6 ml). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con éter. La sal HCl de 5-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-2-metilbencenosulfonamida se aisló en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO+NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,50 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,81 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (m, 1H), 5,74 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,48 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 438 (M+H).

Los Ejemplos 70-72 se prepararon de acuerdo con los procedimientos generales mostrados anteriormente en el Ejemplo 69.

**Ejemplo 70**

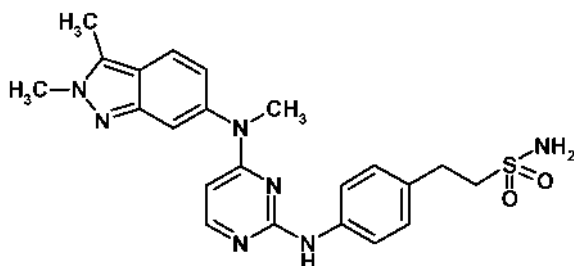
3-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida



RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO+NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,58 (s a, 1H), 8,55 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,74-7,79 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 2H), 7,24 (s, 2H), 6,86 (m, 1H), 5,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,61 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 424 (M+H).

**Ejemplo 71**

2-[4-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)fenil]etanosulfonamida

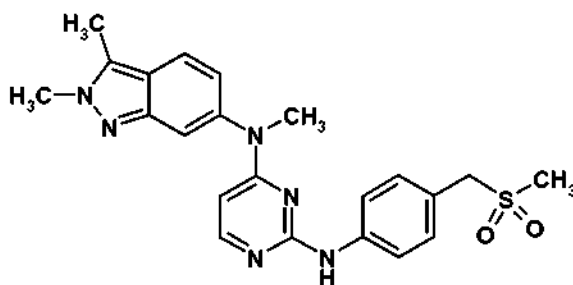




RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO+NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,10 (s a, 1H), 7,83 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,86-6,89 (m, 3H), 5,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,46 (s, 3H), 3,21 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,62 (s, 3H). EM (ES+, *m/z*) 452 (M+H).

### 5 Ejemplo 72

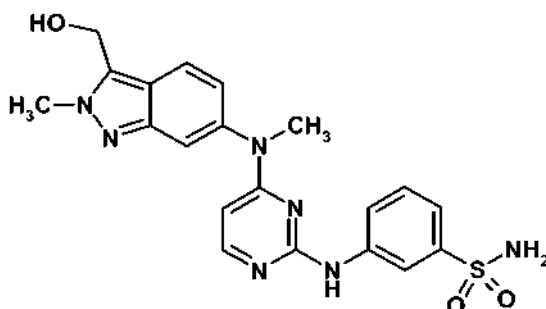
*N*<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-*N*<sup>4</sup>-metil-*N*<sup>2</sup>-(4-[(metilsulfonyl)metil]fenil)pirimidina-2,4-diamina



10 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO+NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,37 (s a, 1H), 7,88 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 7,78 (m, 3H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (dd, *J* = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 5,84 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,65 (s, 3H). EM (ES+, *m/z*) 437 (M+H), 435 (M-H).

### 15 Ejemplo de referencia 73

3-({4-[[3-(hidroximetil)-2-metil-2H-indazol-6-il](metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida



20 A una solución de 2,3-dimetil-6-nitro-2H-indazol (3,00 g, 15,69 mmol) en CCl<sub>4</sub> (500 ml) se le añadió AIBN (0,51 g, 3,14 mmol) y NBS (3,06 g, 17,26 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas, después se agitó a ta durante una noche. Aproximadamente la mitad del disolvente se retiró al vacío y la mezcla se filtró. El filtrado se concentró al vacío, y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo y hexano para proporcionar 3-(bromometil)-2-metil-6-nitro-2H-indazol con alguna succinimida presente (4,41 g, RT 104 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (d, *J* = 2,1 HZ, 1H), 7,98 (dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,28 (s, 3H). EM (ES+, *m/z*) 270, 272 (M+H).

30 3-(Bromometil)-2-metil-6-nitro-2H-indazol (4,20 g, ~14,9 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (500 ml) y agua (200 ml) se trató con NaOH para dar pH~11. La solución se agitó a ta durante 2 días, después se concentró al vacío y se extrajo repetidamente con diclorometano y cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se evaporaron y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar (2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-il)metanol (1,03 g, RT 33 %). EM (ES+, *m/z*) 208.

35 En condiciones anhidras y atmósfera de nitrógeno, (2-metil-6-nitro-2H-indazol-3-il)metanol dado(1,03 g, 4,97 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se trató con trietilamina (0,58 g, 5,47 mmol) y DMAP (64 mg, 0,50 mmol) seguido de clorotrietilmetano (1,42 g, 5,07 mmol). La solución resultante se agitó en nitrógeno a ta durante 20 horas, después se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con agua. La concentración al vacío seguido de cromatografía sobre gel de sílice eluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> proporcionando 2-metil-6-nitro-3-[(tritoloxi)metil]-2H-indazol (1,09 g, RT 49 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8 8,66 (d, *J* = 2,1 HZ, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,1-7-4 (m, 9H), 4,52 (s, 2H), 4,13 (s, 3H). EM (ES+, *m/z*) 450 (M+H).

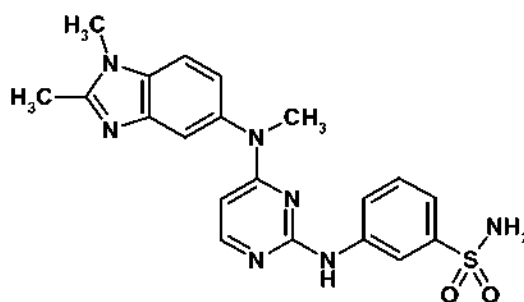
40 A una solución de 2-metil-6-nitro-3-[(tritoloxi)metil]-2H-indazol (0,50 g, 1,11 mmol) en THF anhidro en atmósfera de nitrógeno a 0 °C se le añadió LiAlH<sub>4</sub> (2,7 ml, 1,0 M en THF, 2,7 mmol). La solución se agitó a 0 °C después de ~ 3 h,

después se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se inactivó con THF húmedo. La mezcla resultante se concentró al vacío, después se trituró repetidamente con  $\text{CH}_3\text{CN}$ . El  $\text{CH}_3\text{CN}$  combinado se concentró al vacío para dar 2-metil-3-[(tritoloxi)metil]-2H-indazol-6-amina en bruto (0,593 g, RT 108 %). EM (ES+, m/z) 420 (M+H).

- 5 Se utilizó 2-metil-3-[(tritoloxi)metil]-2H-indazol-6-amina de la manera descrita anteriormente para el Ejemplo intermedio 12 y 13 y de acuerdo con los procedimientos generales mostrados anteriormente para el Ejemplo 69. La purificación mediante HPLC preparativa y aislamiento mediante liofilización proporcionó la sal trifluoroacetato de 3-({4-[[3-(hidroximetil)-2-metil-2H-indazol-6-il](metil)amino]pirimidin-2-il}amino)-bencenosulfonamida en forma de un sólido de color castaño. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{d}_6\text{DMSO} + \text{NaHCO}_3$ )  $\delta$  9,53 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,79 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,95 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 5,78 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1H), 5,47 (t,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 4,92 (d,  $J = 5,4$  Hz, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,50 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 440 (M+H), 438 (M-H).

#### Ejemplo 74

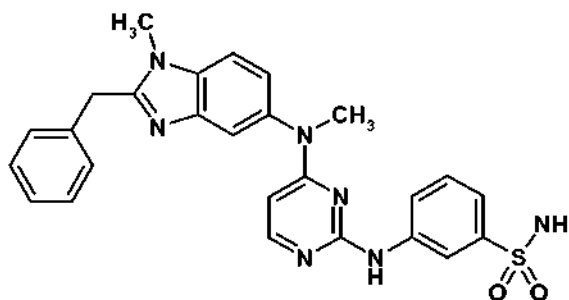
- 15 3-({4-[[1,2-dimetil-1H-benzoimidazol-5-il](metil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida



- 20 El Ejemplo intermedio 21 (200 mg) se combinó con 100 mg de 3-aminobenzenesulfonamida en 5,0 ml de isopropanol con 3 gotas de HCl acuoso. La reacción se calentó a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y seguido de TLC. Cuando la reacción se consideró terminada basándose en el consumo del Ejemplo intermedio 21, la reacción se interrumpió con bicarbonato sódico sólido mientras se calentaba, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción completa se recubrió después sobre gel de sílice y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH como eluyente proporcionando 223 mg de producto. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,50 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d,  $J = 6,06$  Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,56$  Hz, 1H), 7,46 (d,  $J = 1,78$  Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,25 (s, 2H), 7,12 (dd,  $J = 8,38, 1,96$  Hz, 1H), 5,62 (d,  $J = 5,71$  Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,54 (s, 3H). EM (ESI) (M+H)+ 424.

#### Ejemplo de referencia 75

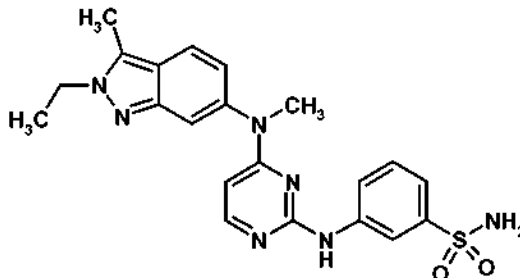
- 30 3-({4-[[2-bencil-1-metil-1H-benzoimidazol-5-il](metil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida



- 35 El Ejemplo 75 se preparó mediante el procedimiento similar mostrado en el Ejemplo 74 en el que el Ejemplo intermedio 18 se usó en lugar del Ejemplo intermedio 17 para la síntesis del Ejemplo intermedio 21. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{d}_6\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,49 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 7,79 (d,  $J = 6,06$  Hz, 1H) 7,76 (m, 1H) 7,57 (d,  $J = 8,56$  Hz, 1H) 7,52 (d,  $J = 1,78$  Hz, 1H) 7,30 (m, 5H) 7,22 (m, 4H) 7,14 (dd,  $J = 8,38, 1,96$  Hz, 1H) 5,64 (d,  $J = 5,71$  Hz, 1H) 4,31 (s, 2H) 3,72 (s, 3H) 3,47 (s, 3H).

**Ejemplo 76**

3-({4-[(2-etil-3-metil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida



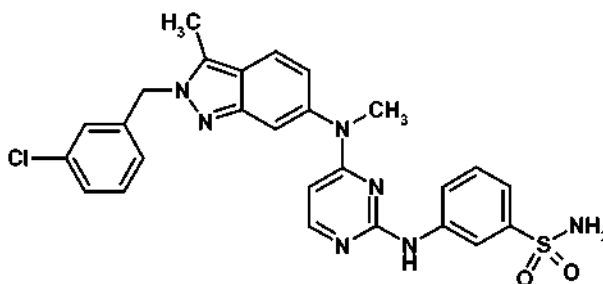
5

El Ejemplo 76 se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito en el Ejemplo 69 en el que el hexafluorofosfato de trietiloxonio se usó en lugar de tetrafluoroborato de trimetiloxonio en la síntesis del Ejemplo intermedio 11. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 8,39 (s a, 1H), 7,83 (m, 2H), 7,73 (m, 1H), 7,49-7,55 (m, 3H), 7,36 (s, 2H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,90 (m, 1H), 4,38 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,52 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,42 (t, J = 7,1 Hz, 3H). EM (ES+, m/z) 438 (M+H).

10

**Ejemplo de referencia 77**

15 3-({4-[[2-(3-clorobencil)-3-metil-2H-indazol-6-il](metil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida



20

El Ejemplo intermedio 9 (10 g, 0,029 mol) se trató con exceso de ácido trifluoroacético (20 ml) a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo a fondo con EtOAc. La fase orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó para dar *N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,3-dimetil-1H-indazol-6-amina en forma de un sólido de color blanquecino (7,3 g, 100 %). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 12,80 (s a, 1H), 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,25 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,50 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 274 (M+H).

25

*N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,3-dimetil-1H-indazol-6-amina (2 g, 7,31 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), y se añadieron Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 g, 14,6 mmol) y bromuro de 3-clorobencilo (1,25 ml, 9,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo a fondo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se evaporaron para dar 2-(3-clorobencil)-*N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,3-dimetil-2H-indazol-6-amina en forma de un sólido de color blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 7,94 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,36-7,38 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 7,16 (m, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,63 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 398 (M+H).

30

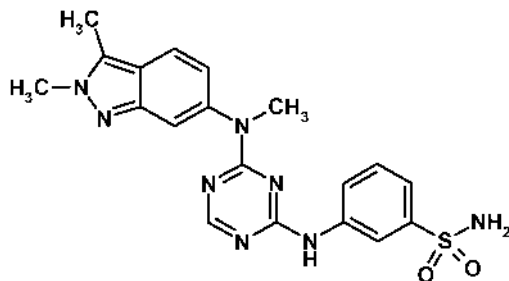
35

A una solución de 2-(3-clorobencil)-*N*-(2-cloropirimidin-4-il)-*N*,3-dimetil-2H-indazol-6-amina (40 mg, 0,1 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (17,3 mg, 0,1 mmol) en isopropanol (2 ml) se le añadieron 2 gotas de HCl conc. La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se enfrió a ta. El precipitado se recogió por filtración y se lavó con EtOH. La sal HCl de 3-({4-[[2-(3-clorobencil)-3-metil-2H-indazol-6-il](metil)amino]pirimidin-2-il}amino)bencenosulfonamida se aisló en forma de un sólido blanquecino. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, d<sub>6</sub>DMSO+NaHCO<sub>3</sub>) δ 9,52 (s a, 1H), 8,54 (s a, 1H), 7,85 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,22 (s a, 2H), 7,14 (s a, 1H), 6,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 5,64 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 534 (M+H).

40

**Ejemplo de referencia 78**

3-((4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino)benzenosulfonamida



5

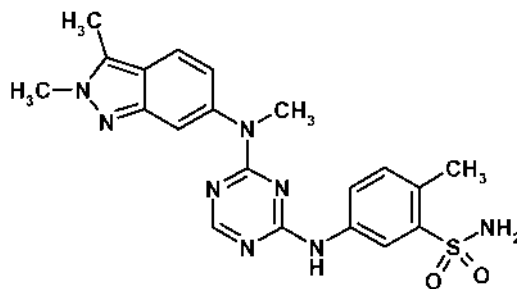
El Ejemplo intermedio 15 (0,017 g, 0,06 mmol) y 3-aminobencenosulfonamida (0,01 g, 0,06 mmol) se combinaron en EtOH. Se añadió una solución 1 N de HCl en éter dietílico (0,06 ml, 0,06 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 18 h. La solución se enfrió a TA y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH y se secó, para dar el producto puro analíticamente en forma de un sólido de color blanco (0,025 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 9,99 (s a, 1H), 8,24 (s a, 1H), 7,80 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40-7,46 (m, 2H), 7,27-7,33 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 2,62 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 425 (M+H).

10

**Ejemplo de referencia 79**

15

5-((4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]-1,3,5-triazin-2-il)amino)-2-metilbencenosulfonamida



El Ejemplo intermedio 15 (0,032 g, 0,11 mmol) y 3-amino-4-metilbencenosulfonamida (0,021 g, 0,11 mmol) se combinaron en EtOH. Se añadió una solución 1 N de HCl en éter dietílico (0,06 ml, 0,06 mmol) y la solución se calentó a reflujo durante 18 h. La solución se enfrió a TA y el precipitado se retiró por filtración, se lavó con EtOH y se secó, para dar el producto puro analíticamente en forma de un sólido de color castaño (0,033 g). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, d<sub>6</sub>DMSO) δ 9,88 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 7,70-7,65 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,28 (s a, 2H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,49 (s, 3H). EM (ES+, m/z) 439 (M+H).

20

25

**Datos biológicos**

Los compuestos de la presente invención provocan respuestas farmacológicas importantes y medibles. Cada uno de los compuestos descritos en la sección de ejemplos se une con alta afinidad (Cl<sub>50</sub> < 1 mM) al dominio de cinasa del receptor de VEGFR2, tal como se describe por el ensayo de HTRF de VEGFR2 a continuación. Además de la unión al dominio de cinasa de VEGFR2, los compuestos ejemplificados de la presente invención también inhiben de manera medible y significativa la proliferación de células endoteliales que se estimulan para el crecimiento mediante activación con VEGF. Los datos para la inhibición de la proliferación celular se proporcionan en la tabla 1 a continuación.

30

**Ensayo de HTRF de VEGFR2**

Los ensayos se llevaron a cabo en placas negras de 96 pocillos. Se usaron 10 nM de hVEGFR2 para fosforilar a 0,36 mM de péptido (Biotina-Ahx-EEEEYFELVAKKKK) en presencia de 75 μM de ATP, 5 mM de MgCl<sub>2</sub>, DTT 0,3 mM, BSA 0,1 mg/ml, y HEPES 0,1 M (pH 7,5). Se añadieron 10 μl de EDTA 0,5 M a las reacciones como controles negativos. La reacción de cinasa de 50 μl con o sin inhibidores en DMSO al 5 % se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 45 minutos, y después se detuvo con 40 μl de EDTA 125 mM. Se añadieron 2,4 μg/ml de Estreptavidina-APC y 0,15 μg/ml de Eu-α-pY, en presencia de 0,1 mg/ml de BSA, HEPES 0,1 M (pH 7,5), a un volumen final de 140 μl. La placa se incubó durante 10 min a temperatura ambiente (22 °C) y se leyó en el dispositivo Victor en el modo de fluorescencia

40

## ES 2 556 946 T3

resuelta en tiempo excitando a 340 nm y leyendo la emisión a 665 nm. Fuentes de los reactivos:

- 5 Péptidos de Synpep (Dublin, CA)  
 ATP, MgCl<sub>2</sub>, DTT, BSA, HEPES, EDTA, DMSO de Sigma  
 Estreptavidina-APC de Molecular Probes (Eugene, Oregon)  
 Eu- $\alpha$ -pY de EG&G Wallac (Gaithersburg, MD)

Abreviaturas:

ATP	Adenosín trifosfato
Estreptavidina-APC	Estreptavidina, alofocianina, conjugado reticulado
DMSO	Dimetilsulfóxido
DTT	Ditiotretiol
BSA	Albúmina de suero bovino
HTRF	Fluorescencia homogénea resuelta en tiempo
EDTA	Ácido etilendinitrilo tetraacético
HEPES	Ácido N-2-hidroxiethyl piperazin N-etano sulfónico
Eu- $\alpha$ -pY	Anticuerpo anti-fosfotirosina marcado con europio

### 10 **Ensayo de proliferación de células endoteliales de la vena umbilical humana (HUVEC) (incorporación de BrdU)**

Materiales

- 15 Se adquirieron células HUVEC y EGM-MV (medio de crecimiento de células endoteliales microvasculares) a través de Clonetics (San Diego, CA). El VEGF y el bFGF se compraron de R&D Systems (Minneapolis, MN). El anticuerpo anti-BrdU se obtuvo de Chemicon International (Temecula, CA).

20 Métodos

- Las células HUVEC se mantuvieron de manera rutinaria en medio EGM-MV y se usaron en el pase 7. Las células HUVEC se plantaron a una densidad de 2500 células/pocillo en medio M199 que contenía FBS al 5 % (Hyclone) en una placa recubierta con colágeno de tipo I (Becton Dickinson). La placa se incubó a 37 °C durante toda la noche. El medio se retiró mediante aspiración, y los compuestos de ensayo se añadieron a cada pocillo en un volumen de 0,1 ml/pocillo en medio M199 sin suero. Las concentraciones de compuesto variaron de 1,5 nM a 30 micromolar. La placa se incubó durante 30 min a 37 °C. Se añadieron otros 0,1 ml de medio M199 sin suero que contenía BSA y VEGF (o bFGF) para dar una concentración final de BSA al 0,1 % y VEGF 10 ng/ml (bFGF 0,3 ng/ml). La placa se incubó a 37 °C durante 72 horas. Se añadió BrdU a cada pocillo después de las primeras 48 horas para dar una concentración de 10 micromolar. El ensayo ELISA colorimétrico se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Roche Molecular Sciences), con detección mediante lectura de la absorbancia a 450 nm. Los resultados se representaron como concentración del compuesto de ensayo frente a la absorbancia para dar un valor de CI<sub>50</sub> para la inhibición de la incorporación de BrdU.

- 35 Tabla 1 = Inhibición de la proliferación de células HUVEC (CI<sub>50</sub> en nM; 1-200nM = +++; 201-500nM = ++; 501-1000nM = ++; > 1.000 = +)

**TABLA 1**

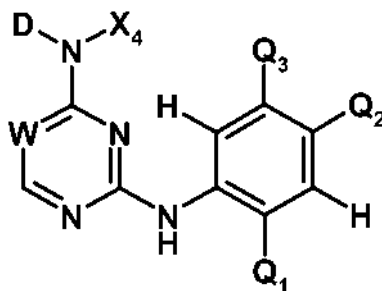
Ejemplo N.º	CI <sub>50</sub>	Ejemplo N.º	CI <sub>50</sub>
1	+++	41	++
2	++++	42	+++
3	++++	43	+++
4	+++	44	+++
5	+++	45	++
6	+++	46	++++
7	+++	47	+++
8	+++	48	++++
9	+++	49	++++
10	+	50	+++

11	+++	51	+++
12	++++	52	++++
13	+++	53	++++
14	++++	54	++++
15	++	55	++++
16	+++	56	++++
17	++	57	+++
18	++	58	++++
19	+++	59	++++
20	+	60	++++
21	++++	61	+++
22	++++	62	++++
23	++++	63	+++
24	++++	64	++++
25	++++	65	++++
26	+++	66	++++
27	++++	67	+++
28	++++	68	++++
29	++++	69	++++
30	++	70	++++
31	++++	71	++++
32	++++	72	++++
33	+	73	++++
34	+++	74	++++
35	++++	75	++++
36	+	76	++++
37	+++	77	++++
38	+++	78	++++
39	++++	79	+++
40	++++		

5 La solicitud de la que esta descripción y reivindicaciones forman parte pueden usarse como base para prioridad respecto de cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden referirse a cualquier característica o combinación de características descritas en el presente documento. Pueden tener la forma de reivindicaciones de producto, composición, proceso o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo y sin limitación, una o más de las siguientes reivindicaciones:

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



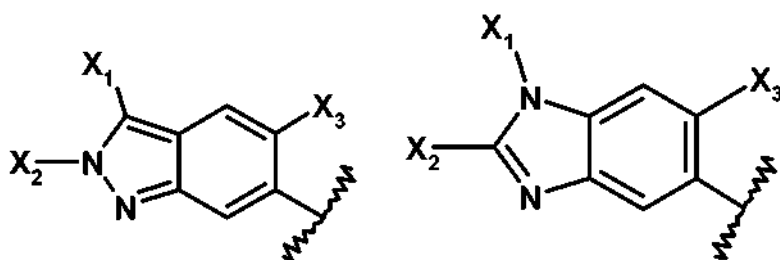
(I)

5 o una sal o un solvato del mismo:

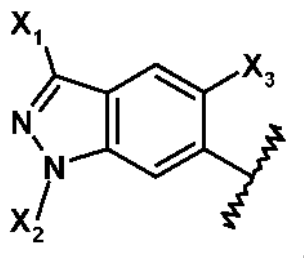
en el que:

D es

10



o



15

X<sub>1</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

X<sub>3</sub> es hidrógeno o halógeno;

X<sub>4</sub> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cianoalquilo o  $-(CH_2)_pC\equiv C(CH_2)_tH$ ;

p es 1, 2 o 3;

20

t es 0 o 1;

W es CH;

Q<sub>1</sub> es hidrógeno, halógeno, haloalquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> o haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> o A<sup>2</sup>;

Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup> cuando Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup> cuando Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup>;

25

en el que

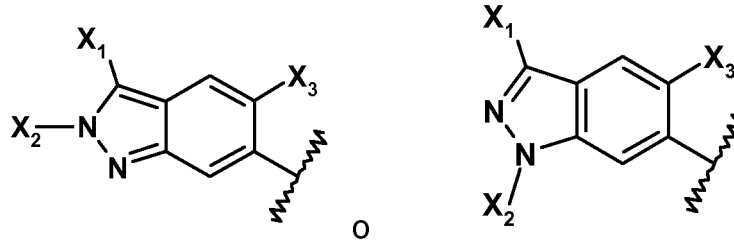
Q<sub>2</sub> es A<sup>2</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>1</sup>, en donde A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por  $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ , en donde Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> y en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; o

30

Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en donde A<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> y A<sup>2</sup> es el grupo definido por  $-(Z)_m-(Z^1)-(Z^2)$ , en donde Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno

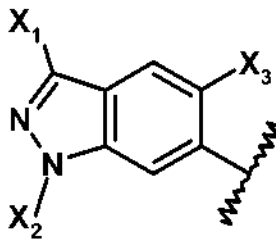
independientemente entre H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que D es



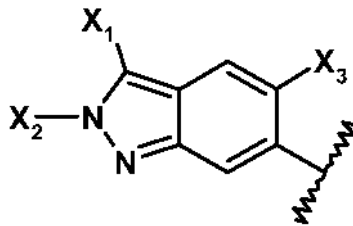
5

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que D es



10

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que D es



15

5. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-4 en el que X<sub>1</sub> es metilo o etilo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que X<sub>1</sub> es metilo.

20

7. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-6 en el que X<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 en el que X<sub>2</sub> es metilo.

9. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-8 en el que X<sub>3</sub> es hidrógeno.

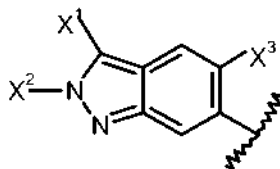
25

10. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-9 en el que X<sub>4</sub> es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, cianometilo o CH<sub>2</sub>C≡CH.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el que X<sub>4</sub> es metilo.

30

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que D es:





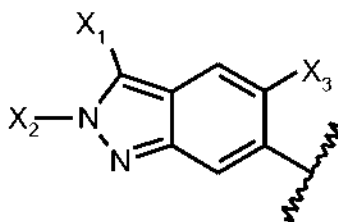
y X<sub>1</sub> es metilo, X<sub>2</sub> es metilo, X<sub>3</sub> es hidrógeno y X<sub>4</sub> es metilo.

13. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-12 en el que Q<sub>1</sub> es H, Cl, metilo o metoxi.

5 14. Un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 1-13 en el que Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en donde A<sup>1</sup> es H, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)m-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>) en donde Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub> y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> en donde R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno entre H o alquilo C<sub>1-4</sub>.

15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que D es:

10



15 y X<sub>1</sub> es metilo; X<sub>2</sub> es metilo; X<sub>3</sub> es hidrógeno; y X<sub>4</sub> es metilo; W es C-H; Q<sub>1</sub> es hidrógeno, cloro, metilo o metoxi; Q<sub>2</sub> es A<sup>1</sup> y Q<sub>3</sub> es A<sup>2</sup>, en donde A<sup>1</sup> es hidrógeno, metilo o cloro y A<sup>2</sup> es el grupo definido por -(Z)m-(Z<sup>1</sup>)-(Z<sup>2</sup>), en donde Z es CH<sub>2</sub> y m es 0, 1, 2 o 3, o Z es NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1, o Z es CH<sub>2</sub>NR<sup>2</sup> y m es 0 o 1; Z<sup>1</sup> es S(O)<sub>2</sub>, S(O) o C(O); y Z<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1-4</sub> o NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>, y en donde R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-4</sub>.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en:

- 20 1 3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
 N-isopropil-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>4</sup>-etil-N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 25 N-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]metanosulfonamida;  
 N<sup>2</sup>-{3-[(isopropilsulfonyl)metil]fenil}-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>2</sup>-{4-[(isopropilsulfonyl)metil]fenil}-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>2</sup>-[5-(isobutilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]acetamida;  
 30 N-3-((4-[etil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]acetamida;  
 4-metoxi-3-((4-[3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>2</sup>-[5-(isopropilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-isopropil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>4</sup>-(1H-indazol-6-il)-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
 35 N<sup>4</sup>-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-metil-2,4-pirimidindiamina;  
 1-[4-metoxi-3-((4-[3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)fenil]-1-propanona;  
 4-metoxi-N-metil-3-((4-[3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 40 [(3-metil-1H-indazol-6-il)(2-{4-[(metilsulfonyl)metil]anilino}-4-pirimidinil)amino]acetonitrilo;  
 [(2-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-4-pirimidinil)(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]acetonitrilo;  
 [(3-metil-1H-indazol-6-il)(2-{3-[(metilsulfonyl)metil]anilino}-4-pirimidinil)amino]acetonitrilo;  
 4-metoxi-N-metil-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzamida;  
 45 3-metoxi-4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>4</sup>-etil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-{3-[(metilsulfonyl)metil]fenil}-2,4-pirimidindiamina;  
 3-((4-[3-metil-1H-indazol-6-il)(2-propinil)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-[3-(metilsulfonyl)fenil]-2,4-pirimidindiamina;  
 50 4-metoxi-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>2</sup>-[5-(etilsulfonyl)-2-metoxifenil]-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzamida;  
 N<sup>2</sup>-[4-(etilsulfonyl)fenil]-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N-[4-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)encil]etanosulfonamida;  
 55 N-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)encil]metanosulfonamida;  
 2-cloro-5-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 2-cloro-4-((4-etil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino)-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 4-cloro-3-((4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;

- 3-metil-4-({4-etil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino}-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 2-metil-5-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 4-metil-3-({4-[metil(3-metil-1H-indazol-6-il)amino]-2-pirimidinil)amino)benzenosulfonamida;  
 N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-N<sup>2</sup>-[3-(metilsulfinil)fenil]-2,4-pirimidindiamina;  
 5 N<sup>2</sup>-[2-fluoro-5-(metilsulfonyl)fenil]-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 N<sup>2</sup>-[2-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil]-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>4</sup>-(3-metil-1H-indazol-6-il)-2,4-pirimidindiamina;  
 3-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida;  
 2-[4-({4-[(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)fenil]etanosulfonamida;  
 N<sup>4</sup>-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-N<sup>4</sup>-metil-N<sup>2</sup>-{4-[(metilsulfonyl)metil]fenil}pirimidina-2,4-diamina;  
 10 3-({4-[(1,2-dimetil-1H-benzimidazol-5-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida;  
 3-({4-[(2-etil-3-metil-2H-indazol-6-il)(metil)amino]pirimidin-2-il}amino)benzenosulfonamida;

o una sal o un solvato del mismo.

- 15 17. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una sal o un solvato de los mismos y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 20 18. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o un solvato del mismo, para su uso en terapia.
- 25 19. Uso de un compuesto tal como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o una sal o un solvato del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de VEGFR2.
- 30 20. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o un solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno caracterizado por una angiogénesis inadecuada.
21. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por la actividad inadecuada de VEGFR2.
22. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una sal o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno caracterizado por una angiogénesis inadecuada.