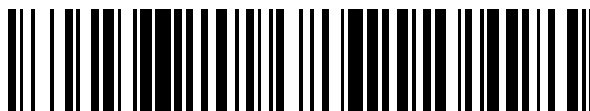


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 665 036**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.10.2012** **PCT/EP2012/069562**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013** **WO13050438**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.10.2012** **E 12766997 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018** **EP 2763982**

54 Título: **Bencilnazoles sustituidos para su uso como inhibidores de BUB1 cinasa en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas**

30 Prioridad:

06.10.2011 EP 11184061

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

24.04.2018

73 Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)

Alfred-Nobel-Strasse 10

40789 Monheim, DE y

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)

72 Inventor/es:

HITCHCOCK, MARION;

MENGEL, ANNE;

PÜTTER, VERA;

SIEMEISTER, GERHARD;

WENGNER, ANTJE MARGRET;

BRIEM, HANS;

EIS, KNUT;

SCHULZE, VOLKER;

FERNANDEZ-MONTALVAN, AMAURY ERNESTO;

PRECHTL, STEFAN;

HOLTON, SIMON;

FANGHÄNEL, JÖRG;

LIENAU, PHILIP;

PREUSSE, CORNELIA y

GNOTH, MARK JEAN

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 665 036 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

Bencilnazoles sustituidos para su uso como inhibidores de BUB1 cinasa en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas

Campo de aplicación de la invención

- 5 La invención se relaciona con compuestos de bencilindazol sustituidos, un procedimiento para su producción y el uso de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Una de las características más fundamentales de las células cancerígenas es su capacidad para mantener una proliferación crónica, en tanto en los tejidos normales las células ingresan y avanzan por el ciclo de división celular estrictamente controladas para asegurar la homeostasis de la cantidad de células y el mantenimiento de la función del tejido normal. La pérdida del control de la proliferación se destacó como uno de las seis características del cáncer [Hanahan D y Weinberg RA, *Cell* 100, 57, 2000; Hanahan D y Weinberg RA, *Cell* 144, 646, 2011].

- 15 El ciclo de división celular (o ciclo celular) eucariota asegura la duplicación del genoma y su distribución en las células hijas mediante el paso por una secuencia de eventos coordinada y regulada. El ciclo celular se divide en cuatro fases sucesivas:

1. La fase G1 representa el tiempo antes de la replicación del ADN, durante el cual la célula crece y es sensible a los estímulos externos.
2. En la fase S la célula replica su ADN y
3. En la fase G2 se preparan para ingresar en la mitosis.
- 20 4. En la mitosis (fase M), los cromosomas duplicados se separan sostenidos por un dispositivo de husos conformado por microtúbulos, y se completa la división celular en dos células hijas.

- 25 Para asegurar la extraordinaria fidelidad elevada necesaria para una distribución precisa de los cromosomas a las células hijas, el pasaje por el ciclo celular está estrictamente regulado y controlado. Las enzimas necesarias para el avance por el ciclo deben ser activadas en el momento preciso y también deben desactivarse tan pronto como haya pasado la fase correspondiente. Los correspondientes puntos de control ("puntos de comprobación") detienen o demoran el avance por el ciclo celular si se detectan daños del ADN o si no se ha completado aún la replicación del ADN o la creación del dispositivo de husos. El punto de comprobación mitótico (también conocido como punto de comprobación de husos o punto de comprobación del ensamblaje de husos) controla la unión precisa de los microtúbulos del dispositivo de husos a los cinetocoros (el sitio de unión de los microtúbulos) de los cromosomas duplicados. El punto de comprobación mitótico es activo mientras haya cinetocoros y genera una señal de espera para producirle tiempo a la célula en división para que asegure si cada cinetocoro está unido a un polo del huso y para corregir los errores de unión. Por consiguiente, el punto de comprobación mitótico impide que una célula mitótica complete la división celular con cromosomas no unidos o erróneamente unidos [Suijkerbuijk SJ y Kops GJ, *Biochem. Biophys. Acta* 1786, 24, 2008; Musacchio A y Salmon ED, *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 8, 379, 2007]. Una vez que todos los cinetocoros están conectados con los polos del huso mitótico de una manera bipolar (anitélica) correcta, el punto de comprobación se completó apropiadamente y la célula ingresa en anafase y avanza por la mitosis.

- 35 El punto de comprobación mitótico está determinado por una red compleja de numerosas proteínas esenciales, incluyendo miembros de las familias MAD (deficiente en arresto mitótico, MAD 1-3) y Bub (brotación desinhibida por benzimidazol, Bub 1-3), Mps1 cinasa, cdc20, así como otros componentes [revisado en Bolanos-Garcia VM y Blundell TL, *Trends Biochem. Sci.* 36, 141, 2010], muchos de los cuales están sobreexpresados en las células en proliferación (por ejemplo, células cancerígenas) y en los tejidos [Yuan B y col., *Clin. Cancer Res.*, 12, 405, 2006]. La principal función de un punto de comprobación mitótico no cumplido es la de mantener el complejo/ciclosoma que promueve a la anafase (APC/C) en un estado inactivo. Tan pronto como el punto de comprobación es considerado cumplido, la APC/C ubiquitina-ligasa es dirigida la ciclina B y a la securina para una degradación proteolítica que conduce a la separación de los cromosomas apareados y la salida de la mitosis.

- 40 Las mutaciones inactivas de la Ser/Thr cinasa Bub1 impidieron la demora en el avance por la mitosis con el tratamiento de células de la levadura *S. cerevisiae* con fármacos desestabilizantes de los microtúbulos, lo cual condujo a la identificación de Bub1 como la proteína del punto de comprobación mitótico [Roberts BT y col., *Mol. Cell Biol.*, 14, 8282, 1994]. Algunas publicaciones recientes ofrecen evidencia que Bub1 cumple múltiples roles durante la mitosis que fueron revisados por Elowe [Elowe S, *Mol. Cell. Biol.* 31, 3085, 2011. En particular, Bub1 es una de las primeras proteínas del punto de comprobación mitótico que se une a los cinetocoros de los cromosomas duplicados y probablemente actúa como una proteína del andamiaje para constituir el complejo del punto de comprobación mitótico. Aún más, por medio de la fosforilación de la histona H2A, Bub1 localiza a la proteína shugoshina en la región centromérica de los cromosomas para impedir una segregación prematura de los cromosomas apareados [Kawashima y col., *Science* 327, 172, 2010]. Además, junto con la Histona H3 fosforilada con Thr-3, la proteína shugoshina funciona como un sitio de unión para el complejo pasajero de cromosomas que incluye a las proteínas survivina, borealina, INCENP y Aurora B. El complejo pasajero de cromosomas es considerado como un sensor de

tensión dentro del mecanismo del punto de comprobación mitótico, que disuelve las uniones de microtúbulos-cinetocoros formados erróneamente tales como las uniones sintéticas (ambos cinetocoros hermanas están unidos a un polo de huso) o merotético (un cinetocoro está unido a dos polos de husos) [Watanabe Y, *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 75, 419, 2010].

La función de un punto de comprobación mitótico incompleto se ha relacionado con la aneuploidía y la tumorigénesis [Weaver BA y Cleveland DW, *Cancer Res.*, 67, 10103, 2007; King RW, *Biochim Biophys Acta* 1786, 4, 2008]. Por el contrario, se ha observado que una inhibición completa del punto de comprobación mitótico resulta en una severa segregación errónea de cromosomas y en la inducción de apoptosis en células tumorales [Kops GJ y col., *Nature Rev. Cancer* 5, 773, 2005; Schmidt M y Medema RH, *Cell Cycle* 5, 159, 2006; Schmidt M y Bastians H, *Drug Res. Updates* 10, 162, 2007]. Por consiguiente, la anulación del punto de comprobación mitótico por inhibición farmacológica de los componentes del punto de comprobación mitótico, tal como la Bub1 cinasa, representa un nuevo enfoque para el tratamiento de trastornos proliferativos, incluyendo tumores sólidos tales como carcinomas, sarcomas, leucemias y formas malignas linfoides o otros trastornos, asociados con una proliferación celular descontrolada.

La presente invención se relaciona con compuestos químicos que inhiben la Bub1 cinasa.

Los fármacos anti-mitóticos establecidas, tales como los vinca alcaloides, los taxanos o las epotilonas, activan el punto de comprobación mitótico, induciendo un arresto mitótico ya sea por estabilización o desestabilización de la dinámica de los microtúbulos. Este arresto impide la separación de los cromosomas duplicados para formar las dos células hijas. Un arresto prolongado en la mitosis fuerza a la célula hacia una salida de la mitosis sin una citoquinesis (retraso o adaptación mitótica) o hacia una catástrofe mitótica que conduce a la muerte celular [Rieder CL y Maiato H, *Dev. Cell* 7, 637, 2004]. Por el contrario, los inhibidores de Bub1 impiden el establecimiento y/o la funcionalidad del punto de comprobación mitótico, lo cual finalmente da como resultado una segregación errónea severa de los cromosomas, inducción de apoptosis y muerte celular.

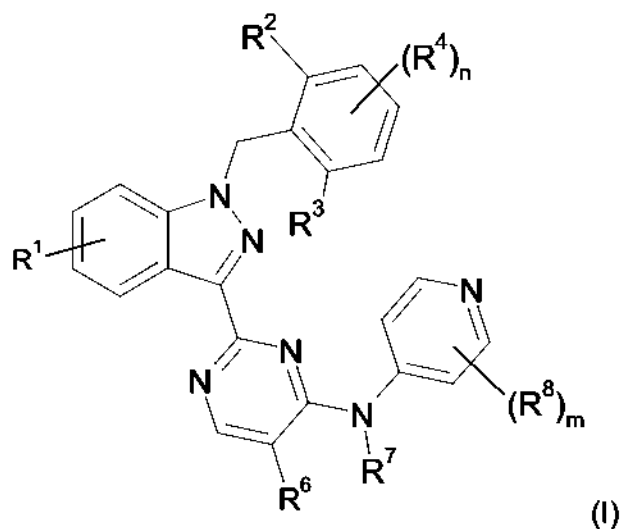
Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de Bub1 deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de los trastornos proliferativos asociados con un aumento de los procedimientos celulares proliferativos descontrolados tales como, por ejemplo, cáncer, inflamación, artritis, enfermedades virales, enfermedades cardiovasculares o enfermedades fúngicas en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

Debido al hecho que se considera que especialmente la enfermedad del cáncer, expresada por procedimientos celulares proliferativos en tejidos de diferentes órganos del cuerpo humano o animal, aún no se considera como una enfermedad controlada a pesar del hecho que ya existen suficientes terapias con fármacos, aún persiste una fuerte necesidad de proporcionar otros fármacos terapéuticamente útiles nuevas, que preferentemente inhiban nuevos blancos y proporcionen nuevas opciones terapéuticas.

Descripción de la invención

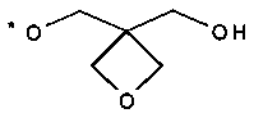
Por ello, los inhibidores de Bub1 representan compuestos valiosos que deberían complementar las opciones terapéuticas, ya sea como agentes individuales o en combinación con otros fármacos.

De acuerdo con un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I)

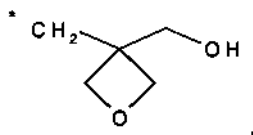


en la que

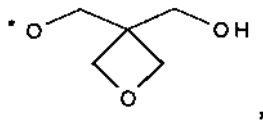
- R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃,
R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,
5 R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxihaloalquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -O-(alqueno C₂₋₆)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₆), haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)OR⁹, -(alqueno C₁₋₆)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₆), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,
10 en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que contiene opcionalmente un doble enlace adicional y/u opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C₁₋₄,
15 n es 0-3
R⁶ es (a) hidrógeno;
(b) hidroxihaloalquilo;
(c) ciano;
(d) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con
20 (d1) OH,
(d2) -O-(alquilo C₁₋₆)
(d3) C(O)OR⁹,
(d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,
(d5) NR¹⁰R¹¹,
25 (d6) -S-(alquilo C₁₋₃),
(d7) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
(d8) -SO₂-(alquilo C₁₋₆)
(d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,
(d10) heterocíclico, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹ u oxo (=O),
30 (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alqueno C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),
(e) SO₂NR¹⁰R¹¹,
(f) cicloalcoxi C₃₋₇,
(g) haloalcoxi C₁₋₆,
35 (h) COOR⁹,
(i) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
(j) -O-heteroarilo opc. sust. con CN
(k)



- 40 en la cual el * es el punto de unión,
(l) -O-(alqueno C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) que está opcionalmente sustituido con hidroxihaloalquilo, NH(CO)OR⁹,
R⁷ es
45 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
(c) haloalquilo C₁₋₆,
(d) hidroxialquilo C₁₋₆,
(e)



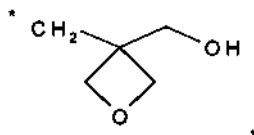
- en la cual el * es el punto de unión,
 (f) -C(O)-(alquilo C₁₋₆)
 (g) -C(O)-(alquileo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
 (h) -C(O)-(alquileo C₁₋₆)-O-(alquileo C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
 (i) -C(O)-heterociclilo,
 (j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opc. sust. con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
 (k) heteroarilo
- u
 opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se unen, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₆)-OH, (alquilo C₁₋₆)-NR¹⁰R¹¹,
 R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,
 m es 0-4
 R⁹ es (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente está sustituido con hidroxilo,
- R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CO)-(alquilo C₁₋₆), CHO, COOR⁹, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, y que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I) en la que
- R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃,
 R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆,
 R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquileo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)OR⁹, -(alquileo C₁₋₆)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₆), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,
 en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y opcionalmente un doble enlace adicional y/o a grupo carbonilo y/o un grupo alquilo C₁₋₄,
 n es 0-3
 R⁶ es (a) hidrógeno;
 (b) hidroxilo;
 (c) ciano;
 (d) alcoxi C₁₋₆ opc. sust. con
 (d1) 1-2 OH,
 (d2) NR¹⁰R¹¹,
 (d3) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (d4) heterociclilo,
 (d5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (e) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (f) cicloalcoxi C₃₋₇,
 (g) haloalcoxi C₁₋₆,
 (h) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (i) -O-heteroarilo opc. sust. con CN
 (j)



en la cual el * es el punto de unión,

R⁷ es

- (a) hidrógeno,
- 5 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
- (c) haloalquilo C₁₋₆,
- (d) hidroxialquilo C₁₋₆,
- (e)



10 en la cual el * es el punto de unión,

- (f) -C(O)-(alquilo C₁₋₆)
- (g) -C(O)-(alquileo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
- (h) -C(O)-(alquileo C₁₋₆)-O-(alquileo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
- (i) -C(O)-heterociclilo,
- 15 (j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opc. sust. con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
- (k) heteroarilo

20 u
opcionalmente R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con hidroxí-(alquilo C₁₋₆),

R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

m es 0-4

25 R⁹ es (a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente puede sustituirse con hidroxí,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N,

30 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃,

35 R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxí, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃,

R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxí, halógeno, ciano, NO₂, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃,

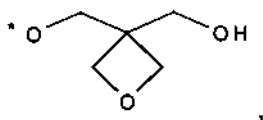
5 haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -O-(alquileo C₂₋₃)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₃), haloalcoxi C₁₋₃, -C(O)OR⁹, -(alquileo C₁₋₃)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₃), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que contiene opcionalmente un doble enlace adicional y/u opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C₁₋₃,

n es 0-3

10 R⁶ es (a) hidrógeno;
(b) hidroxilo;
(c) ciano;
(d) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con

15 (d1) OH,
(d2) -O-(alquilo C₁₋₃)
(d3) C(O)OR⁹,
(d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,
(d5) NR¹⁰R¹¹,
20 (d6) -S-(alquilo C₁₋₃),
(d7) -S(O)-(alquilo C₁₋₃),
(d8) -SO₂-(alquilo C₁₋₃)
(d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,
(d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹ u oxo (=O),
25 (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃),

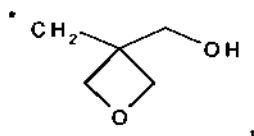
(e) SO₂NR¹⁰R¹¹,
(f) cicloalcoxi C₃₋₇,
(g) haloalcoxi C₁₋₆,
(h) COOR⁹,
30 (i) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
(j) -O-heteroarilo opc. sust. con CN
(k)



35 en la cual el * es el punto de unión,
(l) -O-(alquileo C₂₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, NH(CO)OR⁹,

R⁷ es

(a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₃, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
40 (c) haloalquilo C₁₋₃,
(d) hidroxialquilo C₁₋₃,
(e)



45 en la cual el * es el punto de unión,
(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₃)
(g) -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃)
(h) -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquileo C₂₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃)
(i) -C(O)-heterociclilo,

(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opc. sust. con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
(k) heteroarilo

5 u
opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ está unido, forma un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₃)-OH, (alquilo C₁₋₃)-NR¹⁰R¹¹,

10 R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

m es 0-4

R⁹ es (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₃ que opcionalmente está sustituido con hidroxi,

15 R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, - (CO)(alquilo C₁₋₃), CHO, COOR⁹ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

20 Un aspecto adicional de la invención are compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄,
R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄,
R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR⁹, -(alqueno C₁₋₄)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₄), - C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₆, -S-(haloalquilo C₁₋₆), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₆), -SO₂NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

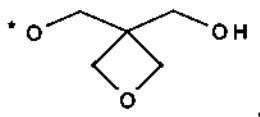
25 en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y opcionalmente un doble enlace adicional y/o a grupo carbonilo y/o un grupo alquilo C₁₋₄,

30 n es 0-3
R⁶ es (a) hidrógeno;

35 (b) hidroxi;
(c) ciano;
(d) alcoxi C₁₋₄ opc. sust. con

40 (d1) 1-2 OH,
(d2) NR¹⁰R¹¹,
(d3) SO₂NR¹⁰R¹¹,
(d4) heterociclilo,
(d5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

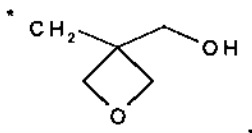
45 (e) SO₂NR¹⁰R¹¹, ;
(f) cicloalcoxi C₃₋₆,
(g) haloalcoxi C₁₋₄,
(h) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
(i) O-heteroarilo opc. sust. con CN
(j)



50 en la cual el * es el punto de unión,

R⁷ es

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C₁₋₄, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
- (c) haloalquilo C₁₋₄,
- (d) hidroxialquilo C₁₋₄,
- (e)



en la cual el * es el punto de unión,

(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₄)

(g) -C(O)-(alquilenos C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄)

(h) -C(O)-(alquilenos C₁₋₄)-O-(alquilenos C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄)

(i) -C(O)-heterociclilo,

(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opc. sust. con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,

(k) heteroarilo

u

opcionalmente R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que puede conterner un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con hidroxil-(alquilo C₁₋₄),

es hidrógeno, halógeno, C(O)NR¹⁰R¹¹, C(O)OR⁹, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, es 0-4

R⁸ es (a) hidrógeno,

m

R⁹

(b) alquilo C₁₋₄ que opcionalmente puede sustituirse con hidroxil,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃,

R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxil, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxil, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquilenos C₂₋₄, alquilenos C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -O-(alquilenos C₂₋₄)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₄), haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR⁹, -(alquilenos C₁₋₄)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₄), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que contiene opcionalmente un doble enlace adicional y/u opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C₁₋₄,

n es 0-3

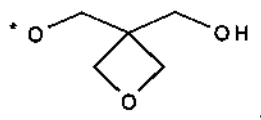
R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxil;

(d) alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con

- (d1) OH,
- (d2) -O-(alquilo C₁₋₄)
- (d3) C(O)OR⁹,
- (d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,
- (d5) NR¹⁰R¹¹,
- (d6) -S-(alquilo C₁₋₄),
- (d7) -S(O)-(alquilo C₁₋₄),
- (d8) -SO₂-(alquilo C₁₋₄)
- (d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,
- (d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹ u oxo (=O),
- (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alquilenos C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),

- (e) SO₂NR¹⁰R¹¹,
- (f) cicloalcoxi C₃₋₇,
- (g) haloalcoxi C₁₋₆,
- (h) COOR⁹,
- (i) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
- (j) -O-heteroarilo opc. sust. con CN
- (k)

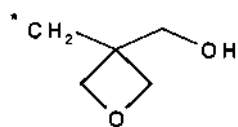


en la cual el * es el punto de unión,

(l) -O-(alquilenos C₂₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, NH(CO)OR⁹,

R⁷ es

- (a) hidrógeno,
- (b) (alquilo C₁₋₄)-heteroarilo
- (c) haloalquilo C₁₋₄,
- (d) hidroxialquilo C₁₋₄,
- (e)



en la cual * es el punto de unión,

- (f) -C(O)-(alquilo C₁₋₄)
- (g) -C(O)-(alquilenos C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄)
- (h) -C(O)-(alquilenos C₁₋₄)-O-(alquilenos C₂₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄)
- (i) -C(O)-heterociclilo,
- (j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opc. sust. con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
- (k) heteroarilo

u
opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se une, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₄)-OH, (alquilo C₁₋₄)-NR¹⁰R¹¹,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, C(O)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄,

m es 0-2,

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ que opcionalmente está sustituido con hidroxilo,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-

(alquilo C₁₋₄) o COOR⁹ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno,

R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₄,

R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR⁹, -(alqueno C₁₋₄)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₄), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y opcionalmente un doble enlace adicional y/o un grupo carbonilo y/o un grupo alquilo C₁₋₄,

n es 0-3

R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxilo;

(d) alcoxi C₁₋₆ opc. sust. con

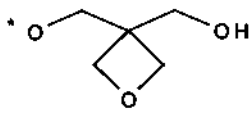
(d1) 1-2 OH,

(d2) NR¹⁰R¹¹,

(d3) SO₂NR¹⁰R¹¹,

(g) haloalcoxi C₁₋₆,

(k)



en la cual * es el punto de unión,

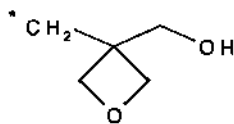
R⁷ es

(a) hidrógeno,

(c) haloalquilo C₁₋₆,

(d) hidroalquilo C₁₋₄,

(e)



en la cual * es el punto de unión,

(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₄)

(g) -C(O)-(alqueno C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄)

(h) -C(O)-(alqueno C₁₋₄)-O-(alqueno C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄)

(i) -C(O)-heterociclilo,

(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opc. sust. con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano,

C(O)OR⁹,

u

opcionalmente R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con hidroxil-(alquilo C₁₋₄),

R⁸ es hidrógeno, halógeno, C(O)NR¹⁰R¹¹, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano,

m es 0-2,

R⁹ es alquilo C₁₋₄ que opcionalmente puede sustituirse con hidroxil,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención are compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno,

R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno,

R⁴ es independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₄, -SO₂NR¹⁰R¹¹,

n es 0-3

R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxil;

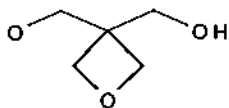
(d) alcoxi C₁₋₃ opc. sust. con

(d1) 1-2 OH,

(d2) NR¹⁰R¹¹,

(g) haloalcoxi C₁₋₃,

(k)



R⁷ es hidrógeno,

R⁸ es hidrógeno, C(O)NR¹⁰R¹¹, haloalquilo C₁₋₃,

m es 0 - 2,

R⁹ es alquilo C₁₋₃ que opcionalmente puede sustituirse con hidroxil,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que,

R¹ es hidrógeno, ,

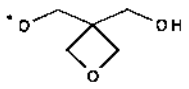
R²/R³ es independientemente halógeno, ciano, hidroxil, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₄ o haloalcoxi C₁₋₃,

R⁴ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, NO₂, hidroxil, -alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₃, alquino C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, (alquilo C₁₋₄)-OH, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -O-(alquilo C₁₋₄)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₄), -C(O)(alquilo C₁₋₃), -COOH, -C(O)O(alquilo C₁₋₄), (alquilo C₁₋₃)-COOH, -(alquilo C₁₋₄)-C(O)O(alquilo C₁₋₃), -C(O)NR¹⁰R¹¹, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₆), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo, -S-CF₃, SF₅, en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí pueden formar juntos -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -(CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-, que además, junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5-7 miembros,

n es 0, 1, 2, 3,

R⁶ es hidrógeno, hidroxil, ciano, -O-ciclopropilo, alquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -O-(alquilo C₂₋₃)-OH, -O-(alquilo C₂₋₃)-NH₂, -O-(alquilo C₂₋₃)-O(alquilo C₁₋₃), -O(alquilo C₂₋₃)-O(alquilo C₂₋₃)-OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -

O-(alquilo C₁₋₃)-COOH, -O-(alquilo C₁₋₃)C(O)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-(alquilo C₂₋₃)-O-(alquilo C₂₋₃)-NH-C(O)-O-(alquilo C₁₋₄), C(O)-NH₂, -O-CH₂-C(O)-(3-fluoro-N-azetidina), -O-CH₂-C(O)-(3,3-difluoro-N-azetidina), -O-(alquilo C₁₋₃)-NR¹⁰R¹¹, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N-piperidinilo, -O-(alquilo C₂₋₃)-S-(alquilo C₂₋₃), -O-(alquilo C₂₋₃)-SO₂NH₂, -O-(alquilo C₂₋₃)-SO₂-(alquilo C₁₋₃), -O-(alquilo C₂₋₃)-SO-(alquilo C₁₋₃),



5

en la cual * es el punto de unión,

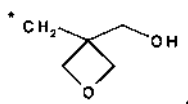
-O-(alquilo C₁₋₃)heteroarilo,

10

-O-heteroarilo que está opcionalmente sustituido una o más veces con ciano, -O-(alquilo C₁₋₃)-(heterociclilo, que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en N, O y que está opcionalmente sustituido con oxo (=O)), -O-(alquilo C₁₋₃)-(heteroarilo)-(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -O-(alquilo C₁₋₃)-heterociclilo que está opcionalmente sustituido con -C(O)-O-(alquilo C₁₋₄), C(O)NH₂, o R⁶ junto con R⁷ es un anillo de 6 miembros que incluye el átomo de nitrógeno del R⁷ que porta un grupo amino que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N y que además puede sustituirse con oxo (=O), -CH₂-NH-CHO o (alquilo C₁₋₃)-OH,

15

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃,



en la cual * es el punto de unión,

20

-(alquilo C₁₋₃)heteroarilo, heteroarilo, -C(O)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(O)-(alquilo C₁₋₃), -C(O)(alquilo C₁₋₃)-O-(alquilo C₂₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), o bencilo que está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, ciano, metilo, difluorometilo, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(O)O(alquilo C₁₋₃),

R⁸ es hidrógeno, flúor, ciano, CF₃, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁₋₃), C(O)(alquilo C₁₋₃)-OH,

m es 0, 1 o 2

R¹⁰/R¹¹ hidrógeno, alquilo C₁₋₃, (alquilo C₁₋₃)-OH, C(O)(alquilo C₁₋₃),

25 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno,

R²/R³ es independientemente flúor, cloro, bromo, ciano, CF₃ u -O- -CF₃,

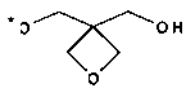
30 R⁴ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, -CH₃, -C₃H₉, ciclopropilo, 1-propenilo, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOC₂H₅, -CH₂-COOH, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolino), -SO₂-NH-ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino), 5-metil-oxa-diazol-3-ilo, -S-CF₃, SF₅, en la cual dos de R₂, R₃ (R₄)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, forman junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -(CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-,

35

n es 0, 1, 2, 3,

40 R⁶ es hidrógeno, hidroxi, ciano, -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-SO₂NH₂,

40

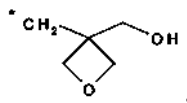


en la cual * es el punto de unión,

-O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-cianopiridin-4-ilo), -C(O)NH₂, o R⁶ junto con R⁷ es un anillo de 6 miembros que incluye el átomo de nitrógeno del

45 R⁷ que porta un grupo amino que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N y que además puede sustituirse con un grupo carbonilo o -CH₂-OH,

R⁷ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, hidroxietilo,



en la cual * es el punto de unión,

5 -(CH₂)₂-tetrazolilo, piridin-4-ilo, -C(O)-tetrahidropiran-4-ilo, -C(O)-CH₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃ o bencilo que está opcionalmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, -O-CH₂-CF₃, -C(O)OCH₃,

R⁸ es hidrógeno, flúor, ciano, CF₃, C(O)NH₂, C(O)OH, C(O)OC₂H₅, C(O)(CH₂)₂-OH,

m es 0, 1 o 2

R⁹ es hidrógeno, metilo, etilo, *tert*-butilo, hidroxietilo,

10 R¹⁰/R¹¹ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, metilo, hidroxietilo,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno,

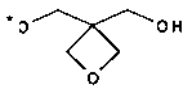
15 R²/R³ es independientemente flúor, cloro, bromo, ciano CF₃, u -O-CH₂-CF₃,

R⁴ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, -CH₃, -C₃H₉, ciclopropilo, 1-propenilo, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOC₂H₅, -CH₂-COOH, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolino), -SO₂-NH-

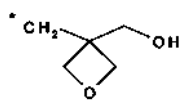
20 ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino), 5-metil-oxa-diazol-3-ilo, en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, forman junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -(CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-,

n es 0, 1, 2 o 3,

25 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-SO₂NH₂,



en la cual * es el punto de unión, R⁷ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, hidroxietilo,



30 en la cual * es el punto de unión, -C(O)-tetrahidropiran-4-ilo, -C(O)-CH₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃ o bencilo que está opcionalmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, ciano, metilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, -O-CH₂-CF₃, -C(O)OCH₃,

R⁸ es hidrógeno, flúor, ciano, C(O)NH₂,

m es 0, 1 o 2

R⁹ es hidrógeno, metilo, etilo, *tert*-butilo, hidroxietilo,

35 R¹⁰/R¹¹ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, metilo, hidroxietilo, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que,

R¹ es hidrógeno, ,

40 R²/R³ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, CF₃, -O-CH₃ u -O-CH₂-CF₃,

R⁴ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, NO₂, hidroxilo, -CH₃, -C₃H₇, ciclopropilo, 1-propenilo, -C=CH, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, -OCH₃, -O-CH₂-CH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-O-C(O)-CH₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOH, -CH₂-COOC₂H₅, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolino), -SO₂-NH-ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino), NH₂, NH-C(O)(CH₃), 5-metil-oxa-diazol-3-ilo, N-pirrolilo, N-pirazolilo, -S-CF₃, SF₅, en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, forman juntos

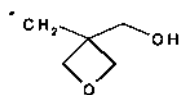
-O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -(CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-, que junto

con los dos átomos de carbono a los que están unidos forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros,
 n es 0, 1, 2, 3,
 R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂-O-CH₃, -O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-NH-C(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOC₂H₅, C(O)NH₂, -O-CH₂-C(O)-(3-fluoro-N-azetidina), -O-CH₂-C(O)-(3,3-difluoro-N-azetidina), -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N-piperidinilo, -O-(CH₂)₂(morfolin-4-ilo), -O-CH₂(morfolin-2-ilo), -O-CH₂(morfolin-2-il-4-*terc*-butoxicarboxilato), -O-CH₂(pirrolidin-2-ona-5-ilo), -O-(CH₂)₂-S-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂-CH₂, -O-CH₂-SO₂NH₂, -SO₂-CH(CH₃)₂,



en la cual * es el punto de unión,
 -O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-cianopiridin-4-ilo), u -O-CH₂-(oxadiazol)-CH₂-O-CH₃,

R⁷ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, hidroxietilo,



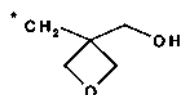
en la cual * es el punto de unión,
 -(CH₂)₂-tetrazolilo, piridin-4-ilo, -C(O)-tetrahidropiran-4-ilo, -C(O)-CH₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃, o bencilo que está opcionalmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, -O-CH₂-CF₃, -C(O)OCH₃, u opcionalmente, cuando R⁶ está en la posición 5 del sistema de anillo de piridina, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se une, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre O, S o N y que además está opcionalmente sustituido con -CH₂-OH o -CH₂-NH-CHO

R⁸ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, CH₃, CF₃, CH₂-OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, C(O)O(CH₂)₂-OH, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃,
 m es 0, 1 o 2

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

R¹ es hidrógeno o metilo,
 R²/R³ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, metilo,
 R⁴ es hidrógeno, ciclopropilo, CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -O-CHF₂, -O-CH₂-CH₃, -CH=CH-CH₃,
 R⁶ es hidrógeno, OCH₃, OCHF₂, O-CH₂-CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O-CH₂-CH(OH)CH₂-OH,



-O-(CH₂)₂-SO-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂-CH₃,
 -O-CH₂-SO₂NH₂, -O-CH₂-(pirrolidin-2-on-5-ilo),
 -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-(piperidin-4-ilo), -O-CH₂-(morfolin-2-ilo),

R⁷ es hidrógeno
 R⁸ es hidrógeno, CH₂-OH, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃,

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que
 R¹ es hidrógeno o metil

R² /R³ es hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, metilo, metoxi,
 R⁴ es ciano, hidroxilo, nitro, metilo, *terc*-butoxi, CF₃, metoxi, etoxi, propoxi, NH₂, NH-C(O)-CH₃, -O-(CH₂)₂-OC(O)CH₃, C(O)NH₂,
 n es 1
 R⁶ es OCH₃, -O-CH₂-C(O)OH, -O-(CH₂)₂-S-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂-CH₂, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-

O-CH₃, -O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-NH-C(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂-[morfolin-2-il-(4-C(O)OC(CH₃)₃)], -O-(CH₂)₂-morfolin-4-ilo, -O-CH₂-(3-metoximetil-oxadiazol-5-ilo), -O-CH₂-C(O)OC₂H₅, -O-CH₂-C(O)-(3,3-difluoroazetidin), -O-CH₂-C(O)-(3-fluoroazetidin), -O-CH₂-(pirrolidin-2-on-5-ilo), -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-(1-piperidin), SO₂-CH(CH₂)₂, C(O)OC₂H₅,

5 R⁷ es NH-C(O)OC(CH₃)₃,

R⁸ es flúor, ciano, hidroxí, metilo, C(O)NH₂, C(O)OC₂H₅, CH₂-OH, y

m es 1, 2

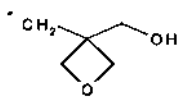
o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

10 Aún en otro aspecto de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es hidrógeno,

R²/R³ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, flúor, cloro,

R⁴ es -O-(alquilo C₁₋₄), (alquilo C₂₋₄)-OH, cicloalquilo C₃₋₅, alquenilo C₂₋₃,

R⁶ es



15 en la cual * es el punto de unión, -O-(alquilo C₂₋₃)-NH₂, -O-(CH₂)heterociclilo (que opcionalmente está sustituido con oxo (=O) o C(O)OR⁹),

-O-(alquilo C₁₋₃), -O-(alquilo C₂₋₃)-OH, -O-(alquilo C₂₋₃)-SO-(alquilo C₂₋₃), -O-(alquilo C₂₋₃)-SO₂-(alquilo C₂₋₃), -O-(alquilo C₂₋₃)-SO₂NH₂, -O-(CH₂)-CH(OH)-(CH₂)-heterociclilo, -O-(CH₂)-CH(OH)-(CH₂)-OH, -O-(CH₂)-C(O)NR¹⁰R¹¹, R⁷

20 es hidrógeno

R⁸ es hidrógeno, C(O)NR¹⁰R¹¹,

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ que opcionalmente está sustituido con hidroxí,

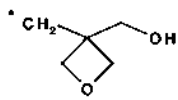
R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alquilo C₁₋₄) o COOR⁹ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹, o una sal del mismo.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R¹ es hidrógeno,

30 R²/R³ es independientemente cada uno del otro hidrógeno, flúor, cloro,

R⁴ es -O-CH₂-CH₃, CH₂-OH, C(CH₃)₃-OH, ciclopropilo, propenilo, -O-C(CH₃)₃,

R⁶ es



35 en la cual * es el punto de unión, -O(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)heterociclilo (que opcionalmente está sustituido con oxo (=O)), -O-CH₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-SO-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂NH₂, -O-(CH₂)-CH(OH)-(CH₂)-heterociclilo, -O-(CH₂)-CH(OH)-(CH₂)-OH, -O-(CH₂)-C(O)NR¹⁰R¹¹,

R⁷ es hidrógeno

R⁸ es hidrógeno, C(O)NR¹⁰R¹¹,

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ que opcionalmente está sustituido con hidroxí,

40 R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alquilo C₁₋₄) o COOR⁹ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹, o una sal del mismo.

45 En un aspecto de la invención, los compuestos de fórmula (I) como se describe anteriormente se seleccionan del grupo que consiste en:

2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

5-metoxi-2-[1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

50 2-[1-(2-cloro-4,5-dimetilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

- 5-metoxi-2-{1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 5 2-{1-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1H-indazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
- 10 2-[1-(2-cloro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-difluorobencil)-2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-(1-{3-[(trifluorometil)sulfanil]bencil}-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-amina,
- 15 2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-2-{1-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 20 N-(2,6-diclorobencil)-2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-(1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]bencil}-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-clorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2-clorobencil)-2-[1-(2-clorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo,
- 25 3-cloro-4-({2-[1-[2-cloro-4-(metoxicarbonil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}(piridin-4-il)amino)metil}benzoato de metilo,
 2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 30 N-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-{1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il}pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-N-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-2-{1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il}pirimidin-4-amina,
- 35 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

- 2-[1-(2-fluoro-4-yodobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2-bromobencil)-2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 ácido [3-fluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acético,
 5 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina
 5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 10 7-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona,
 2-[1-(2-cloro-4-yodobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-cloro-5-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 15 7-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-4-metil-2H-cromen-2-ona,
 3-fluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 4-[[2-[1-(4-ciano-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]metil]-3-fluorobenzonitrilo,
 2-[1-[2,6-dicloro-3-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 20 [3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acetato de etilo,
 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-ciclopropil-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)bencenosulfonamida,
 6-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-1-benzofuran-2(3H)-ona,
 2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 25 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de *terc*-butilo,
 2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropanoato de etilo,
 4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 5-metoxi-2-[1-(4-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-dicloro-3-nitrobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 30 3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 N-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 35 5-metoxi-2-[1-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,

- 2-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenoxi]acetato de etilo,
 2-[1-(2,6-difluoro-4-propoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 5 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 {3-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,
 10 {3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,
 (3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[[3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi]pirimidin-4-il)(piridin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il}metanol,
 1-{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metanosulfonamida,
 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 15 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pirimidin-4-amina,
 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)pirimidin-4-amina,
 20 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 1-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 25 2-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 ({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acetato de etilo,
 30 1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanona,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etanol,
 ácido fórmico-(5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona (1:1),
 35 (5R)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona,
 {2-[2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo,
 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona,
 40 (5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-

ona,

[2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo,

5 N-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-il}metil)formamida,

2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

2-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

10 2-(1-{2,6-difluoro-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]bencil}-1H-indazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

1-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanona,

[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol,

2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanol,

2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-1-ol,

15 [4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-il]metanol,

2-[3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]propan-2-ol,

1-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-y)amino]pirimidin-2-y)}-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-2-ol,

2-[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]propan-2-ol

5-(difluorometoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

20 5-(difluorometoxi)-N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

4-[(difluorometil)(piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol,

2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina,

2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina,

25 3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,

(2S)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,

(2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,

2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,

2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,

30 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,

4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)-N-metilpiridin-3-carboxamida,

4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,

4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de 2-hidroxietilo,

5-(ciclopropiloxi)-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

35 clorhidrato de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1),

clorhidrato de (2S)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol (1:1),

clorhidrato de 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol (1:1),

- clorhidrato de 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1),
- clorhidrato de [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol (1:1),
- 5 clorhidrato de (2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol (1:1),
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-N-(piridin-4-il)acetamida,
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metoxi-N-(piridin-4-il)acetamida,
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-N-(piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida,
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)acetamida,
- 10 2-[[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]etanol,
- (3-[[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]metil)oxetan-3-il)metanol,
- 2-{1-[4-bromo-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-{1-[4-bromo-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- ácido 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico,
- 15 ácido ({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acético,
- 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida,
- 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
- 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N,N-dimetilbenzamida,
- 2,4-dicloro-N-(2-hidroxiethyl)-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
- 20 [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil](morfolin-4-il)metanona,
- 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-il)amino]pirimidin-2-il}-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida,
- 2-[1-(4-etinil-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- {2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-il}metanol,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-metil-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 25 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N,N-di(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de metilo,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
- 30 2-[(3-{4-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-5-metoxipirimidin-2-il}-1H-indazol-1-il}metil)-5-etoxi-3-fluorofenol],
- 4-({5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona,
- 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona,
- 4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,
- 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
- 35 4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
- 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
- 4-({2-[1-(2,6-difluoro-4-hidroxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,

- 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
 4-({4-[(3-cianopiridin-4-il)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-il}oxi)piridin-3-carbonitrilo,
 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]pirimidin-4-amina,
 ácido 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico,
 5 ácido fórmico - 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida (1:1),
 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida,
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
 ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico,
 10 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida,
 clorhidrato del ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico (1:1),
 15 N-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-difluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 N-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 20 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (Enantiómero 1),
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (Enantiómero 2),
 25 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfonyl)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-(2-aminoetoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(morfolin-2-ilmetoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 Preparación de 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,
 30 N-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina,
 2-[1-(3-amino-2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acetamida,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,
 35 tautómero o estereoisómero.

Un aspecto de la invención son todos los compuestos que se nombran en la lista a continuación.

- 2-[1-(2,6-dicloro-3-nitrobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,

- 5-metoxi-2-[1-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
 5 2-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenoxi]acetato de etilo,
 2-[1-(2,6-difluoro-4-propoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 1-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-
 ol,
 10 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]morfolin-4-
 carboxilato de *terc*-butilo,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 15 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,
 ({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acetato de etilo,
 1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-
 il}oxi)etanona,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 20 2-[2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etanol,
 ácido fórmico - (5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-
 il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona (1:1),
 (5R)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-
 ona,
 25 {2-[2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etil]carbamato de *terc*-butilo,
 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-1-(3-fluoroazetidín-1-
 il)etanona,
 (5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-
 ona,
 30 N-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-
 il}metil)formamida,
 [4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-il]metanol,
 ácido ({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acético,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 35 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
 2-[(3-[4-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-5-metoxipirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]-5-etoxi-3-fluorofenol,
 4-({5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona,
 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona,
 4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,
 40 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
 4-({2-[1-(2,6-difluoro-4-hidroxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,

- 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 (Enantiómero 1),
- 5 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 (Enantiómero 2),
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-(2-aminoetoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(morfolin-2-ilmetoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 10 Preparación de 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-
 carboxilato de etilo,
 N-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina,
 2-[1-(3-amino-2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acetamida,
- 15 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido,
 tautómero o estereoisómero.
- En un aspecto de la invención compuestos de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente se seleccionan entre el
 grupo que consiste en:
- 20 2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-2-(1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-1H-indazol-3-il)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-cloro-4,5-dimetilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 25 5-metoxi-2-{1-[4-(pentafluoro-lambda⁶-sulfanil)bencil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,
 2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-
 il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 30 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,
 2-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 2-[1-(2-cloro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 35 2-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-difluorobencil)-2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-(1-{3-[(trifluorometil)sulfanil]bencil}-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 40 N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,

- 5-metoxi-2-{1-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-diclorobencil)-2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-{4-[(trifluorometil)sulfanil]bencil}-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5 2-[1-(2-clorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2-clorobencil)-2-[1-(2-clorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo,
 3-cloro-4-{{2-[1-[2-cloro-4-(metoxicarbonil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}(piridin-4-il)amino}metil}benzoato de metilo,
 10 2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 15 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-N-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-2-[1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 20 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluoro-4-yodobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 25 N-(2-bromobencil)-2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 ácido [3-fluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acético,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 30 N-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 7-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona,
 2-[1-(2-cloro-4-yodobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 35 2-[1-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-cloro-5-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 7-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-4-metil-2H-cromen-2-ona,
 3-fluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,

- 4-[[2-[1-(4-ciano-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]metil]-3-fluorobenzonitrilo,
- 2-[1-[2,6-dicloro-3-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- [3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acetato de etilo,
- 5 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- N-ciclopropil-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)bencenosulfonamida,
- 6-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-1-benzofuran-2(3H)-ona,
- 2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de *terc*-butilo,
- 10 2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropanoato de etilo,
- 4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo
- 5-metoxi-2-[1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
- N-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 15 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
- 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
- 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
- 20 {3-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,
- {3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,
- (3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-({3-(hidroximetil)oxetan-3-il}metoxi)pirimidin-4-il)(piridin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il}metanol,
- 25 1-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metanosulfonamida,
- 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pirimidin-4-amina,
- 30 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)pirimidin-4-amina,
- 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 35 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 2-(1-[2,6-difluoro-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]bencil]-1H-indazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 1-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanona,
- [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol,

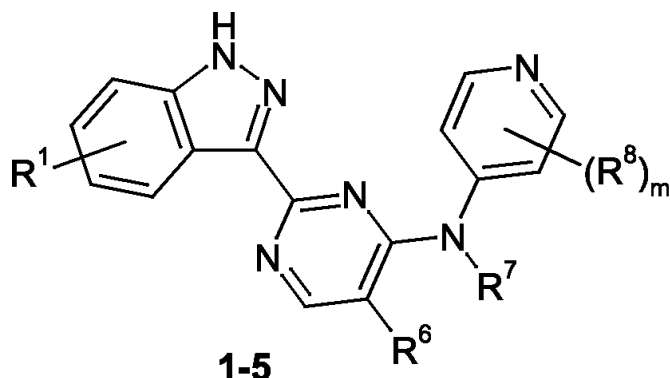
- 2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanol,
- 2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-1-ol,
- 2-[3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]propan-2-ol,
- 1-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-y)amino]pirimidin-2-y)]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-2-ol,
- 5 2-[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]propan-2-ol,
- 5-(difluorometoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 5-(difluorometoxi)-N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 4-[(difluorometil)(piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol,
- 10 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina,
- 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina,
- 3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,
- (2S)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,
- (2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,
- 15 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,
- 2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,
- 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,
- 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)-N-metilpiridin-3-carboxamida,
- 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
- 20 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de 2-hidroxietilo,
- 5-(ciclopropiloxi)-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- clorhidrato de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1),
- clorhidrato de (2S)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-yNoxi)propano-1,2-diol (1:1),
- 25 clorhidrato de 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol (1:1),
- clorhidrato de 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1),
- clorhidrato de [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol (1:1),
- 30 clorhidrato de (2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol (1:1),
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-N-(piridin-4-il)acetamida,
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metoxi-N-(piridin-4-il)acetamida,
- 35 N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-N-(piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida,
- N-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)acetamida,
- 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}(piridin-4-il)amino)etanol,
- (3-[[{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}(piridin-4-il)amino]metil)oxetan-3-il)metanol,
- 40 2-[1-[4-bromo-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

- 2-{1-[4-bromo-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina, ácido 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico, 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida, 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
- 5 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N,N-dimetilbenzamida, 2,4-dicloro-N-(2-hidroxietil)-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida, [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil](morfolin-4-il)metanona, 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida, 2-[1-(4-etinil-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
- 10 {2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-il}metanol, 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-metil-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina, 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo, 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N,N-di(piridin-4-il)pirimidin-4-amina, 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de metilo,
- 15 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida, 4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida, 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo, 4-({4-[(3-cianopiridin-4-il)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-il}oxi)piridin-3-carbonitrilo, 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]pirimidin-4-amina,
- 20 ácido 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico, ácido fórmico - 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida(1:1), 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida, 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
- 25 ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico, 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo, 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo, 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida,
- 30 clorhidrato del ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico (1:1), N-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina, N-(2,6-difluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina, N-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina, N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
- 35 o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

Un aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I) como se describen en los ejemplos caracterizados por sus nombres en el título de acuerdo con la reivindicación 5 y sus estructuras, así como también las subcombinaciones de todos los residuos específicamente desveladas en los compuestos de los ejemplos.

Otro aspecto de la presente invención son los intermedios que se utilizan para su síntesis.

Un aspecto especial de la invención es el intermedio (1-5), en el que,



en la cual R¹, R⁶, R⁷ R⁸ y m tienen los significados de acuerdo con la reivindicación 1.

- 5 Si las realizaciones de la invención como se desvelan en el presente documento hacen referencia a compuestos de fórmula (I), debe comprenderse que aquellas realizaciones hacen referencia a los compuestos de fórmula (I) como se desvelan en las reivindicaciones y los ejemplos.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃,

- 10 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ es halógeno.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹ es alquilo C₁₋₃.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

- 15 R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃.

Aun otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 o 6, en las que R¹ es hidrógeno.

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

- 20 R²/R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆,

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R² y/o R³ son en forma independiente entre sí hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R² y/o R³ es halógeno, especialmente flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor o cloro.

- 25 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R² y/o R³ es haloalquilo C₁₋₃, especialmente CF₃.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R² y/o R³ es haloalcoxi C₁₋₃, especialmente -O-CH₂-CF₃.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

- 30 R² y/o R³ es flúor, cloro, bromo, CF₃, u -O-CH₂-CF₃.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R² y/o R³ es flúor, cloro, bromo, hidroxilo, metoxi, CF₃, u -O-CH₂-CF₃.

Aun otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R² y R³ son halógeno o haloalcoxi C₁₋₃, especialmente flúor, cloro, u -O-CH₂-CF₃.

- 35 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R² y/o R³ son hidroxilo, (alcoxi C₁₋₆).

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R² y R³ son diferentes.

- 5 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que una posición de R² y R³ es hidrógeno y la otra es halógeno, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃ o especialmente flúor, cloro, bromo, CF₃, u -O-CH₂-CF₃.

- Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ es en forma independiente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, NO₂, alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, alquiniilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -O-(alquienilo C₂₋₆)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₆), haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)OR⁹, - (alquienilo C₁₋₆)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₆), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, en el que dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que opcionalmente contiene un enlace doble adicional y/o está opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C₁₋₄,
- 10
- 15

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ es hidrógeno o halógeno, especialmente hidrógeno o flúor.

- 20 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, NO₂ o NR¹⁰R¹¹.

- Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en es en forma independiente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquienilo C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)OR⁹, -(alquienilo C₁₋₆)-C(O)OR⁹, - C(O)-(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₆), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), - SO₂NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y opcionalmente un enlace doble adicional y/o un grupo carbonilo y/o un grupo alquilo C₁₋₄.
- 25
- 30

- Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, alquienilo C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(O)-(alquilo C₁₋₃), COOH, (alquienilo C₁₋₃)-COOH, -(alquienilo C₁₋₃)-COO-(alquilo C₁₋₃), -COO-(alquilo C₁₋₄), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH-(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(O)-(N-heterociclilo), -SO₂-NH-(cicloalquilo C₃₋₆), -SO₂-(N-heterociclilo),
- 35

- Aun otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, nitro, -CH₃, - C₃H₉, ciclopropilo, 1-propenilo, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, - OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOC₂H₅, - CH₂-COOH, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolino), -SO₂-NH-ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino), NH₂.
- 40

- Aun otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, -CH₃, -C₃H₉, ciclopropilo, 1-propenilo, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, -OCH₃, - OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOC₂H₅, -CH₂-COOH, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolino), -SO₂-NH-ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino).
- 45

- Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que en la cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y opcionalmente un enlace doble adicional y/o un grupo carbonilo y/o un grupo alquilo C₁₋₄, especialmente en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, forman junto con los dos átomos de carbono a los cuales están unidos, -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, - (CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-.
- 50

- 55 En otra realización de los aspectos anteriormente mencionados, la invención se relaciona con compuestos de fórmula (I), en la que n es 0, 1 o 2.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que n es al menos 1.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que n es 1.

5 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxilo;

(c) ciano;

(d) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con

- 10 (d1) OH,
 (d2) -O-(alquilo C₁₋₆)
 (d3) C(O)OR⁹,
 (d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (d5) NR¹⁰R¹¹,
 15 (d6) -S-(alquilo C₁₋₆),
 (d7) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
 (d8) -SO₂-(alquilo C₁₋₆)
 (d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹ u oxo (=O),
 20 (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con
 ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilo
 C₁₋₆),

(e) SO₂NR¹⁰R¹¹,

(f) cicloalcoxi C₃₋₇,

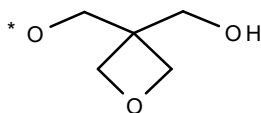
25 (g) haloalcoxi C₁₋₆,

(h) COOR⁹,

(i) -C(O)NR¹⁰R¹¹,

(j) -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con CN

(k)



30

en la cual * es el punto de unión,

(l) -O-(alquilenos C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, NH(CO)OR⁹,

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces.

35 Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es heteroarilo, que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alquilo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆). Otro aspecto de la invención

consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es -O-(alquilo C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo o NH-C(O)OR⁹.

40 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con

- 45 (d1) OH,
 (d2) -O-(alquilo C₁₋₆)
 (d3) C(O)OR⁹,
 (d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (d5) NR¹⁰R¹¹,
 (d6) -S-(alquilo C₁₋₆),
 (d7) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
 (d8) -SO₂-(alquilo C₁₋₆)
 50 (d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹ u oxo (=O),
 (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con ciano,

alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alquileo C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es alcoxi C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con

- 5 (d2) C(O)OR⁹,
 (d3) C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (d4) -S-(alquilo C₁₋₆),
 (d6) -S(O)-(alquilo C₁₋₆),
 (d7) -SO₂-(alquilo C₁₋₆),
 (d9) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹, oxo (=O).

10 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxilo;

(c) ciano;

(d) alcoxi C₁₋₆ opc. sust. con

- 15 (d1) 1-2 OH,
 (d2) NR¹⁰R¹¹,
 (d3) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (d4) heterociclilo,
 (d5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido en forma independiente una o más veces con
 20 ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

(e) SO₂NR¹⁰R¹¹,

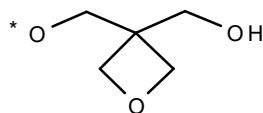
(f) cicloalcoxi C₃₋₇,

(g) haloalcoxi C₁₋₆,

(h) -C(O)NR¹⁰R¹¹,

25 (i) -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con CN

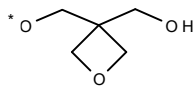
(j)



en el cual * es el punto de unión,

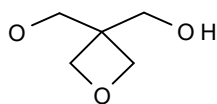
30 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-(cicloalquilo C₃₋₆), alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -O-(alquileo C₁₋₃)-OH, -O-(alquileo C₁₋₃)-NH₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-NH(alquilo C₁₋₃), -O-(alquileo C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-SO₂NH₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-SO₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -C(O)NH₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂.

35 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂-O-CH₃, -O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-NH-C(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOC₂H₅, C(O)NH₂, -O-CH₂-C(O)-(3-fluoro-N-azetidina), -O-CH₂-C(O)-(3,3-difluoro-N-azetidina), -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N-piperidinilo, -O-(CH₂)₂(morfolin-4-ilo), -O-CH₂-(morfolin-2-ilo), -O-CH₂-(morfolin-2-il-4-*terc*-butoxicarboxilato), -O-CH₂-(pirrolidin-2-ona-5-ilo), -O-(CH₂)₂-S-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂-CH₂, -O-CH₂-SO₂NH₂, -SO₂-CH(CH₃)₂,
 40



en la cual * es el punto de unión, -O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-ciano-piridin-4-ilo) u -O-CH₂-(oxadiazol)-CH₂-O-CH₃,

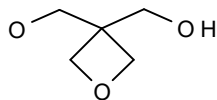
45 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-SO₂NH₂,



-O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-ciano-piridin-4-ilo), -C(O)NH₂.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-SO₂NH₂,



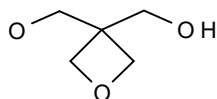
-O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-ciano-piridin-4-ilo), -C(O)NH₂.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que si R⁶ se encuentra en la posición 5 del anillo pirimidina directamente adyacente al sustituyente amino unido a R⁷, R⁶ junto con R⁷ es un anillo de 5 o 6 miembros incluyendo el átomo de nitrógeno del sustituyente amino que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre O, S o N y que además puede estar sustituido con un grupo carbonilo o -CH₂-OH.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que si R⁶ se encuentra en la posición 5 del anillo pirimidina directamente adyacente al sustituyente amino unido a R⁷, R⁶ junto con R⁷ es un anillo de 5 o 6 miembros incluyendo el átomo de nitrógeno del sustituyente amino que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre O, S o N y que además puede estar sustituido con un grupo carbonilo o -CH₂-OH o -NH-CHO.

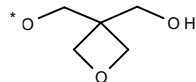
Otro aspecto preferido de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es -O-(cicloalquilo C₃₋₆), alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -O-(alquileo C₁₋₃)-OH, -O-(alquileo C₁₋₃)-NH₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-NH(alquilo C₁₋₃), -O-(alquileo C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-SO₂NH₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-SO₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), especialmente -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-SO₂NH₂,



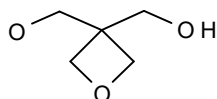
-O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-ciano-piridin-4-ilo).

Otro aspecto preferido de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-ciclopropilo, -O(alquilo C₁₋₃), -O-(haloalquilo C₁₋₃), -O-(alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo)-OH, -O(alquileo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo)-NR¹⁰R¹¹, -O-(1-3-alquilen)-O(alquilo C₁₋₃), -O(alquileo C₁₋₃)-O(alquilo C₁₋₃)-OH, -O(alquileo C₁₋₃)-COOR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, -O-(alquileo C₁₋₃)-C(O)-(heterociclilo opcionalmente sustituido 1 o dos veces con flúor), -O-(1-3-alquilen)-(heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o COOR⁹ o un grupo hidroxilo), -O(alquileo C₁₋₃)-S-CH₃, -O(alquileo C₁₋₃)-SO-CH₃, -O(alquileo C₁₋₃)₂-SO₂-CH₃, -O(alquileo C₁₋₃)-SO₂NH₂, -SO₂-(alquilo C₁₋₃),



en la cual * es el punto de unión, -O-(alquileo C₁₋₃)-[heteroarilo opcionalmente sustituido con CN o (alquileo C₁₋₃)-O(alquilo C₁₋₃)],

Otro aspecto preferido de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es -O-(cicloalquilo C₃₋₆), alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -O-(alquileo C₁₋₃)-OH, -O-(alquileo C₁₋₃)-NH₂, -O-(alquileo C₁₋₃)-NH(alquilo C₁₋₃), -O(alquileo C₁₋₃)-N(alquilo C₁₋₃)₂, -O(alquileo C₁₋₃)-SO₂NH₂, -O(alquileo C₁₋₃)-SO₂N(alquilo C₁₋₃)₂, -O(alquileo C₁₋₃)-(heteroarilo opcionalmente sustituido), especialmente -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-CH₂-SO₂NH₂,



-O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-ciano-piridin-4-ilo).

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que R⁶ es alcoxi C₁₋₆ que está sustituido con -S-(alquilo C₁₋₆), -SO-(alquilo C₁₋₆) o -SO₂-(alquilo C₁₋₆).

Un aspecto adicional de la invención son compuestos de fórmula (I), en la que

5 R⁶ es SO₂NR¹⁰R¹¹.

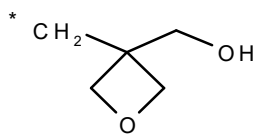
Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁶ es -C(O)NH₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂ o ciano, especialmente -C(O)NH₂.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁷ es

- 10 (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
(c) haloalquilo C₁₋₆,
(d) hidroxialquilo C₁₋₆,
(e)



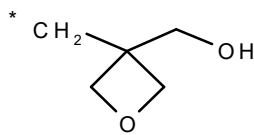
- 15 en la cual el * es el punto de unión,
(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₆)
(g) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
(h) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilenos C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
20 (i) -C(O)-heterociclilo,
(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
(k) heteroarilo,

- 25 u
opcionalmente R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual R⁷ está unido forman un anillo de 6 miembros que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₆)-OH, (alquilo C₁₋₆)-NR¹⁰R¹¹,

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

30 R⁷ es

- (a) hidrógeno,
(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
(c) haloalquilo C₁₋₆,
(d) hidroxialquilo C₁₋₆,
35 (e)



- 40 en la cual el * es el punto de unión,
(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₆)
(g) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
(h) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilenos C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)
(i) -C(O)-heterociclilo,
(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
45 (k) heteroarilo,

u

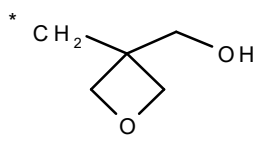
opcionalmente R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual R^7 está unido forman un anillo de 6 miembros que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C_{1-6})-OH, (alquilo C_{1-6})- $NR^{10}R^{11}$,

5 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R^7 es

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
- (c) haloalquilo C_{1-3} ,
- (d) hidroxialquilo C_{1-3} ,
- (e)

10



en la cual el * es el punto de unión,

- (f) -C(O)-(alquilo C_{1-3})
- (g) -C(O)-(alquileo C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-3})
- (h) -C(O)-(alquileo C_{1-3})-O-(alquileo C_{2-3})-O-(alquilo C_{1-3})
- (i) -C(O)-heterociclilo,
- (j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , ciano, C(O)OR⁹,
- (k) heteroarilo,

15

20

u

opcionalmente R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual R^7 está unido forman un anillo de 6 miembros que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C_{1-3})-OH, (alquilo C_{1-3})- $NR^{10}R^{11}$.

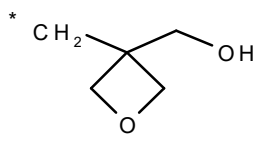
25

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R^7 es

- (a) hidrógeno,
- (b) alquilo C_{1-6} , que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
- (c) haloalquilo C_{1-6} ,
- (d) hidroxialquilo C_{1-6} ,
- (e)

30



en la cual el * es el punto de unión,

- (f) -C(O)-(alquilo C_{1-6})
- (g) -C(O)-(alquileo C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6})
- (h) -C(O)-(alquileo C_{1-6})-O-(alquileo C_{1-6})-O-(alquilo C_{1-6})
- (i) -C(O)-heterociclilo,
- (j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados en forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano, C(O)OR⁹,
- (k) heteroarilo,

35

40

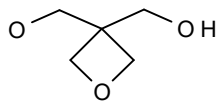
u

opcionalmente R^6 y R^7 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 6 miembros que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con hidroxí-(alquilo C_{1-6}),

45

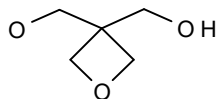
Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, -(alquileo C₁₋₃)-OH,



(alquileo C₁₋₃)-arilo, -(alquileo C₁₋₃)-heteroarilo, heteroarilo, -C(O)-(alquilo C₁₋₃), -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(O)-heterociclilo.

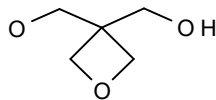
- 5 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃,



en la cual el * es el punto de unión,

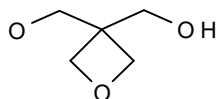
- 10 Heteroarilo, -(alquileo C₁₋₃)-heteroarilo, , -C(O)-heterociclilo, -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), -C(O)-(alquilo C₁₋₃), -C(O)CH₂-O-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃), o bencilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces con halógeno, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(O)O(1-3-alquilo), u opcionalmente cuando R⁶ se encuentra en la posición 5 del sistema cíclico pirimidina, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al cual R⁷ está unido forman un anillo de 6 miembros que puede contener otro heteroátomo seleccionado entre O, S o N y que además está opcionalmente sustituido con CH₂-OH o -CH₂-NH-CHO

- 15 Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, hidroxietilo,



- 20 -(CH₂)₂-tetrazolilo, piridin-4-ilo, -C(O)-tetrahidropiran-4-ilo, -C(O)-CH₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃ o bencilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, -O-CH₂-CF₃, -C(O)OCH₃.

Aun otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁷ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, hidroxietilo,



- 25 -(CH₂)₂-tetrazolilo, piridin-4-ilo, -C(O)-tetrahidropiran-4-ilo, -C(O)-CH₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃ o bencilo el cual está opcionalmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, ciano, metilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, -O-CH₂-CF₃, -C(O)OCH₃.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

- 30 R⁷ es bencilo opcionalmente sustituido una o más veces, los sustituyentes se seleccionan entre el grupo que consiste en halógeno (especialmente flúor, cloro), ciano, alcoxi C₁₋₃ (especialmente metoxi, etoxi), haloalcoxi C₁₋₃ (especialmente -OCF₃, -O-CF₂H, -O-CH₂-CF₃).

En otro aspecto el grupo bencilo está sustituido 1, 2, 3 o 4 veces.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

- 35 R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

- 40 R⁸ es hidrógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₃, -C(O)NH₂, -C(O)N(alquilo C₁₋₃), C(O)OH, -C(O)-O(alquilo C₁₋₄), -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-OH, especialmente hidrógeno, ciano, CF₃, C(O)NH₂, C(O)OH, C(O)OC₂H₅, C(O)O(CH₂)₂-OH.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁸ es hidroxi-(alquilo C₁₋₆).

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que R⁸ es hidrógeno, flúor, hidroxi, ciano, alquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, especialmente hidrógeno, flúor, hidroxi, ciano, metilo, CF₃, metoxi, hidroximetilo, COOH, COOCH₃, COOC₂H₅, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃.

Aun otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que m es 0.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que m es 0 o 1.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que m se selecciona entre 0, 1 o 2.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁹ es (a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆ que está opcionalmente sustituido con hidroxi,

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₃, especialmente hidrógeno, metilo, etilo, *terc*-butilo, hidroxietilo.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹⁰, R¹¹ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CO)-(alquilo C₁₋₆), CHO, COOR⁹, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, y que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹⁰/R¹¹ es en forma independiente en cada caso hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, especialmente hidrógeno, metilo, hidroxietilo,

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹⁰, R¹¹ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CO)-(alquilo C₁₋₆) o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de entre 4 y 6 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor.

En otro aspecto de la invención se proporcionan compuestos de fórmula (I), en la que

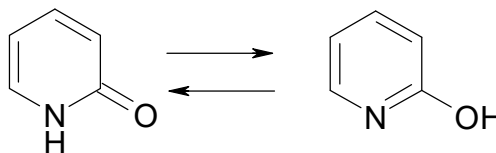
R¹⁰, R¹¹ son en forma independiente entre sí hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N.

Otro aspecto de la invención consiste en compuestos de fórmula (I), en la que

R¹⁰, R¹¹ forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos un anillo heterocíclico de 4 miembros, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor.

Un aspecto adicional de la invención comprende compuestos de la fórmula (I), que están presente como sus sales, en especial como sus clorhidratos.

Otra realización de la invención comprende las formas tautoméricas de una hidroxipiridina que se consideran incluidas en la reivindicación, si el compuesto de la fórmula I incluye dicha hidroxipiridina:



Otra realización de la invención comprende los compuestos de acuerdo con las reivindicaciones desveladas en la sección de Reivindicaciones, en la que las definiciones están limitadas de acuerdo con las definiciones preferidas o más preferidas desveladas a continuación o los residuos desvelados específicamente de los compuestos ejemplificados y subcombinaciones de los mismos.

Definiciones

Los constituyentes que están opcionalmente sustituidos como se define en el presente documento, pueden estar sustituidos, a menos que se indique de otra manera, una o más veces, de forma independiente entre sí en cualquier posición posible. Cuando una variable cualquiera aparece más de una vez en cualquier constituyente, cada

definición es independiente.

A menos que se defina de otra manera en las reivindicaciones y en la descripción, los constituyentes definidos a continuación pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

- 5 hidroxi, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₆, -NR¹⁰R¹¹, ciano, (=O), -C(O)NR¹⁰R¹¹, -C(O)OR⁹, -NHC(O)R¹¹, -NHS(O)₂R¹¹. Un constituyente alquilo con múltiples sustituciones de halógeno incluye también un grupo alquilo completamente halogenado tal como, por ejemplo, CF₃.

10 Si un constituyente está compuesto por más de una parte, por ejemplo, -O-(alquilo C₁₋₆)-cicloalquilo C₃₋₇, el sustituyente posible puede estar localizado en cualquier posición apropiada en cualquiera de las partes. Un guion en la parte inicial del constituyente representa el punto de unión con el resto de la molécula. Si un anillo está sustituido, el sustituyente puede hallarse en cualquier posición, lo que también incluye un átomo de nitrógeno.

Cuando se usa la expresión "que comprende" en la memoria descriptiva incluye "que consiste en".

15 En la descripción, el término "como se indicó con anterioridad" y sus variaciones se emplean para hacer referencia a cualquier divulgación en una porción precedente de la memoria descriptiva. En el contexto de la invención, el término "adecuado" hace referencia a una situación que es posible desde el punto de vista químico, sobre la base de la aplicación de procedimientos conocidos por los expertos en la materia.

20 "alquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos abarcan los grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *terc*-butilo, pentilo o hexilo. Preferentemente, tienen 1-4 átomos de carbono (se trata de alquilo C₁₋₄), y más preferentemente tienen 1-3 átomos de carbono (se trata de alquilo C₁₋₃). En el presente documento se mencionan otros constituyentes que son alquilos y que tienen una cantidad diferente de átomos de carbono. Las partes de los constituyentes que contienen cadenas de alquilo como unidades que hacen las veces de puentes entre otras dos partes usualmente se conocen como "alquilenos", de acuerdo con la definición que se proporcionó con anterioridad para los grupos alquilo, incluyendo la longitud preferida de la cadena. Abarcan, por ejemplo, los grupos metileno, etileno, n-propileno, 25 isopropileno, n-butileno, isobutileno y *terc*-butileno.

Un "alquenilo C₂₋₆" es un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos abarcan los radicales but-2-enilo, but-3-enilo (homoalilo), prop-1-enilo, prop-2-enilo (alilo) y etenilo (vinilo).

30 Además, del átomo de nitrógeno, los radicales de "mono o di-alquilamino C₁₋₄" pueden contener uno o dos de los radicales alquilo C₁₋₄ que se mencionaron con anterioridad. En este caso, los ejemplos incluyen los radicales metilamino, etilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino.

En el contexto de la presente invención, un "halógeno" hace referencia al yodo, al bromo, al cloro o al flúor. Preferentemente, en el contexto de la presente invención, un "halógeno" hace referencia al cloro o al flúor.

35 Un "haloalquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono en el cual al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos incluyen clorometilo o 2-bromoetilo. Para un grupo alquilo C₁₋₃ parcial o totalmente fluorado, se pueden considerar los siguientes grupos parcial o totalmente fluorados, por ejemplo: fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, tetrafluoroetilo y penta-fluoroetilo, en el cual se prefiere difluorometilo, trifluorometilo o 1,1,1-trifluoroetilo. Se considera que todos los grupos alquilo C₁₋₆ parcialmente o completamente 40 fluorados posibles están abarcados por el término haloalquilo C₁₋₆.

Un "hidroxialquilo C₁₋₆" es un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1 a 6 átomos de carbono en el cual al menos un átomo de hidrógeno está sustituido por un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1,2-dihidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxio-2-metil-propilo, 2-hidroxio-2-metil-propilo, 1-hidroxio-2-metil-propilo.

45 Un "alcoxi C₁₋₆" representa un radical que, además del átomo de oxígeno, contiene un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Ejemplos que pueden mencionarse son los radicales hexoxilo, pentoxilo, butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, *terc*-butoxilo, propoxilo, isopropoxilo, etoxilo y metoxilo, de los cuales se prefiere el metoxilo, el etoxilo, el propoxilo el isopropoxilo.

50 Un "haloalcoxi C₁₋₆" representa radicales, que además del átomo de oxígeno, contienen un radical alquilo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono en el cual al menos un hidrógeno está sustituido por un átomo de halógeno. Los ejemplos incluyen -O-CF₂H, -O-CF₂H, -O-CF₃, -O-CH₂-CF₂H, -O-CH₂-CF₂H, -O-CH₂-CF₃. Se prefieren -O-CF₂H, -O-CF₃, -O-CH₂-CF₃.

Un "cicloalquilo C₃₋₇" hace referencia a un radical ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, preferentemente ciclopropilo.

Un "cicloalquiloxilo C₃₋₇" o un "-O-(cicloalquilo C₃₋₇)" hacen referencia, por ejemplo, a un radical ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo o cicloheptiloxilo, preferentemente ciclopropiloxilo.

Un "heterociclilo C₃₋₇", o "heterociclilo" representa un radical heterocíclico no aromático mono o policíclico, preferentemente mono o bicíclico, más preferentemente monocíclico, que contiene 4 a 10, preferentemente 4 a 7, más preferentemente 5 a 6 átomos del anillo, y 1, 2 o 3, preferentemente 1 o 2, heteroátomos y/o heterogrupos seleccionados de manera independiente de la serie que consiste en N, O, S, SO, SO₂. Los radicales heterociclilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados y, a menos que se defina de otra manera, pueden estar opcionalmente sustituidos, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, hidroxi, flúor u (=O) en el cual el alquilo C₁₋₄ además puede estar opcionalmente sustituido con hidroxi y el átomo de oxígeno unido mediante doble enlace, lo cual conduce a un grupo carbonilo junto con el átomo de carbono del anillo heterociclilo en cualquier posición adecuada. Los radicales heterocíclicos particularmente preferidos son radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 4 a 7 miembros que contienen hasta dos heteroátomos de la serie que consiste en O, N y S, más preferidos son los radicales heterocíclicos de 5-6 miembros. Se pueden mencionar los siguientes grupos a modo de ejemplo y de preferencia: oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, azetidino, 3-hidroxiazetidino, 3-fluoroazetidino, 3,3-difluoroazetidino, pirrolidinilo, 3-hidroxipirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, 3-hidroxipiperidinilo, 4-hidroxipiperidinilo, 3-fluoropiperidinilo, 3,3-difluoropiperidinilo, 4-fluoropiperidinilo, 4,4-difluoropiperidinilo, piperazinilo, N-metil-piperazinilo, N-(2-hidroxietil)-piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo, homopiperazinilo, N-metil-homopiperazinilo.

Un "N-heterociclilo" representa un radical heterocíclico que está unido a la molécula remanente a través del átomo de nitrógeno contenido en el anillo heterocíclico.

El término "heteroarilo" hace referencia a una unidad que es un heterociclo aromático de 5 o 6 miembros o un biciclo aromático fusionado que comprende, pero no se limita a, los siguientes radicales heteroarílicos de 5 miembros: furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo (1,2,4-triazolilo, 1,3,4-triazolilo o 1,2,3-triazolilo), tiadiazolilo (1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo o 1,2,4-tiadiazolilo) y oxadiazolilo (1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo o 1,2,4-oxadiazolilo), los siguientes radicales heteroarílicos de 6 miembros: piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo o piridazinilo, y los siguientes ejemplos de sistemas de anillos fusionados: ftalidilo, tioftalidilo, indolilo, isoindolilo, dihidroindolilo, dihidroisoindolilo, indazolilo, benzotiazolilo, benzofuranilo, benzimidazolilo, benzoxazinonilo, quinolinilo, isoquinolinilo, chinazolinilo, chinoxalino, cinolinilo, ftalazinilo, 1,7 o 1,8-naftiridinilo, cumarinilo, isocumarinilo, indolizino, isobenzofuranilo, azaindolilo, azaisoindolilo, furanopiridilo, furanopirimidinilo, furanopirazinilo o furanopiridazinilo, de los cuales se prefiere en particular el indazolilo. Los radicales de 5 o 6 miembros preferidos abarcan el furanilo, el tienilo, el pirrolilo, el tiazolilo, el oxazolilo, el tiadiazolilo, el oxadiazolilo, el piridinilo, el pirimidinilo, el pirazinilo o el piridazinilo. Los radicales de 5 o 6 miembros más preferidos abarcan el furan-2-ilo, el tien-2-ilo, el pirrol-2-ilo, el tiazolilo, el oxazolilo, el 1,3,4-tiadiazolilo, el 1,3,4-oxadiazolilo, el piridin-2-ilo, el piridin-4-ilo, el pirimidin-2-ilo, el pirimidin-4-ilo, el pirazin-2-ilo o el piridazin-3-ilo.

En general, y a menos que se mencione de otra manera, los radicales heteroarílico o heteroarilénico incluyen todas las formas isoméricas posibles de los mismos, por ejemplo los isómeros de posición de los mismos. Así, a modo de ejemplo ilustrativo no limitativo, el término piridinilo o piridinileno incluye piridin-2-ilo, piridin-2-ileno, piridin-3-ilo, piridin-3-ileno, piridin-4-ilo y piridin-4-ileno; o el término tienilo o tienileno incluye tien-2-ilo, tien-2-ileno, tien-3-ilo y tien-3-ileno.

Los grupos heteroarílicos, heteroarilénicos o heterocíclicos mencionados en el presente documento pueden estar sustituidos por sus sustituyentes dados o grupos moleculares de origen, a menos que se indique lo contrario, en cualquier posición posible, tal como por ejemplo, en cualquier átomo de carbono del anillo o átomo de nitrógeno del anillo que sea sustituible. De manera análoga, se comprenderá que es posible unir cualquier grupo heteroarilo o heterociclilo al resto de la molécula a través de cualquier átomo adecuado si fuera químicamente apropiado. A menos que se indique lo contrario, se asume que cualquier heteroátomo de un anillo heteroarílico o heteroarilénico con valencias libres que se mencione en el presente documento tiene el/los átomo/s de hidrógeno para corresponderse con las valencias. A menos que se indique lo contrario, los anillos que contienen átomos de nitrógeno en el anillo amino o tipo imino cuaternizables (-N=) preferentemente no se cuaternizan en estos átomos de nitrógeno del anillo amino o tipo imino por los sustituyentes mencionados o grupos moleculares de origen.

El grupo NR¹⁰R¹¹ incluye, por ejemplo, NH₂, N(H)CH₃, N(CH₃)₂, N(H)CH₂CH₃ y N(CH₃)CH₂CH₃. En el caso de -NR¹⁰R¹¹, cuando R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado del grupo que consiste en O, S o N, el término "anillo heterocíclico" definido previamente. Se prefiere especialmente el morfolinilo.

El grupo C(O)NR¹⁰R¹¹ incluye, por ejemplo, C(O)NH₂, C(O)N(H)CH₃, C(O)N(CH₃)₂, C(O)N(H)CH₂CH₃, C(O)N(CH₃)CH₂CH₃ o C(O)N(CH₂CH₃)₂. Si R¹⁰ o R¹¹ no son hidrógeno, pueden sustituirse con hidroxi. En el caso de -NR¹⁰R¹¹, cuando R¹⁰ y R¹¹ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos forman un grupo heterocíclico de 4-6 miembros, la expresión "anillo heterocíclico" es como se definió anteriormente y se puede usar de manera análoga con C(O)NR¹⁰R¹¹.

El grupo $C(O)OR^9$ incluye, por ejemplo, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$, $C(O)OC_2H_5$, $C(O)C_3H_7$, $C(O)CH(CH_3)_2$, $C(O)OC_4H_9$, $C(O)OC_5H_{11}$, $C(O)OC_6H_{13}$; en el caso de $C(O)O(\text{alquilo } C_{1-6})$, la parte alquilo puede ser de cadena lineal o ramificada y puede estar sustituida.

- En el contexto de las propiedades de los compuestos de la presente invención, la expresión "perfil farmacocinético" hace referencia a un único parámetro o una combinación de parámetros, por ejemplo, la permeabilidad, la biodisponibilidad y la exposición, así como a parámetros farmacocinéticos como la duración o la magnitud del efecto farmacológico, los cuales pueden medirse a través de cualquier experimento apropiado. Los compuestos con perfiles farmacocinéticos mejorados pueden usarse, por ejemplo, en dosis más bajas para obtener un efecto idéntico, para obtener una acción con una duración más prolongada o para obtener una combinación de ambos efectos.
- Las sales de los compuestos de acuerdo con la invención incluyen todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases, especialmente todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición ácida inorgánicas y orgánicas, y las sales con bases farmacéuticamente aceptables que son de uso común en farmacia.
- Un aspecto de la invención son sales de los compuestos de la invención que incluyen todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas, en especial todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables, en particular todas las sales de adición inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables usadas habitualmente en farmacia. Otro aspecto de la invención son las sales con ácidos di y tricarbóxicos.
- Los ejemplos de sales de adición ácida incluyen, pero no se limitan a, clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, nitratos, sulfatos, sales de ácido sulfámico, formatos, acetatos, propionatos, citratos, D-gluconatos, benzoatos, 2-(4-hidroxibenzoil)benzoatos, butiratos, salicilatos, sulfosalicilatos, lactatos, maleatos, lauratos, malatos, fumaratos, succinatos, oxalatos, malonatos, piruvatos, acetoacetatos, tartaratos, estearatos, toluensulfonatos, metansulfonatos, trifluorometansulfonatos, 3-hidroxi-2-naftoatos, bencensulfonatos, naftalindisulfonatos y trifluoroacetatos.
- Los ejemplos de sales con bases incluyen, pero no se limitan a, sales de litio, sodio, potasio, calcio, aluminio, magnesio, titanio, meglumina, amonio, sales opcionalmente obtenidas a partir de NH_3 o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono, tales como por ejemplo sales de etilamina, dietilamina, trietilamina, etildisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lasina, etilendiamina, N-metilpiperidina y guanidinio.
- Las sales incluyen sales insolubles en agua, y en particular, sales solubles en agua.
- De acuerdo con el experto en la materia, los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, así como sales de los mismos, pueden contener, por ejemplo, cuando se los aísla en forma cristalina, cantidades variables de disolventes. Por consiguiente, el alcance de la invención incluye todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención, y también todos los solvatos, y en particular, todos los hidratos de las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con esta invención.
- En la presente invención, el término "combinación" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y puede estar presente como una combinación fija, una combinación no fija o un conjunto de partes.
- En la presente invención, una "combinación fija" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes juntos en una dosificación individual o una sola entidad. Un ejemplo de una "combinación fija" es una composición farmacéutica en la que están presentes dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo combinados para una administración simultánea, tal como en una formulación. Otro ejemplo de una "combinación fija" es una combinación farmacéutica en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en una unidad, pero no combinados.
- En la presente invención, una combinación no fija o un "conjunto de partes" se usa de una manera conocida por los expertos en la materia, y se define como una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes en más de una unidad. Un ejemplo de una combinación no fija o un conjunto de partes es una combinación en la que dicho primer principio activo y dicho segundo principio activo están presentes separados. Los componentes de la combinación no fija o el conjunto de partes pueden administrarse de manera separada, consecutiva, simultánea, concurrente o escalonada cronológicamente.
- La expresión "agentes anti-cancerosos (quimioterapéuticos)", incluye pero no se limita a, ^{131}I -chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, trióxido de arsénico, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfáida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina, diftotox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab,

edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histreline, hidroxycarbamida, semillas de I^{-125} , ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotide, lapatinib, lenalidomide, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisole, lisuride, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalán, mepitioestano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalén, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotane, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia con el gen p53, paclitaxel, palifermina, semilla de paladio-¹⁰³, ácido pamidronico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido-K, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, refametinib, regorafenib, ácido risedronico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermino, teceleuquina tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptofano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vaporetida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, itrio-⁹⁰ microesferas de vidrio, zinostatina, zinostatina estimulámero, ácido zoledronico, zorubicina.

Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales de los mismos pueden existir en la forma de tautómeros que están incluidos en las realizaciones de la invención.

Dependiendo de su estructura, los compuestos de la invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Estas formas incluyen los isómeros de configuración, u opcionalmente los isómeros de conformación (los enantiómeros y/o los diastereoisómeros, lo que abarca los atropisómeros). Por lo tanto, la presente invención abarca los enantiómeros, los diastereoisómeros y las mezclas de éstos. A partir de estas mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, pueden aislarse formas estereoisoméricas puras de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica, preferentemente con procedimientos de cromatografía, especialmente de cromatografía líquida de alto desempeño (HPLC), usando una fase aquiral o quiral. Además, la invención incluye todas las mezclas de los estereoisómeros mencionados previamente, independientemente de la relación, incluyendo los racematos.

Algunos de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención pueden existir en distintas formas cristalinas (formas polimórficas) que se hallan dentro del alcance de la invención.

Además, la invención abarca los derivados de los compuestos de la fórmula (I) que se convierten en un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en un sistema biológico (bioprecusores o pro-fármacos), o las sales de los mismos. Dicho sistema biológico es, por ejemplo, un organismo mamífero, en particular un sujeto humano. El bioprecursor, por ejemplo, es convertido en el compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo en procedimientos metabólicos.

Ahora se ha encontrado, y esto constituye la base de la presente invención, que dichos compuestos de la presente invención presentan propiedades sorprendentes y ventajosas.

En particular, se ha encontrado sorprendentemente que dichos compuestos de la presente invención inhiben efectivamente la Bub1 cinasa y por ello se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas o enfermedades acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en la que el crecimiento, la proliferación y/o la supervivencia celular descontrolada, las respuestas celulares inmunes inapropiadas o las respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediadas por la Bub1 cinasa, tal como, por ejemplo, tumores hematológicos, tumores sólidos, y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores de cerebro y metástasis de cerebro, tumores de tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endócrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos.

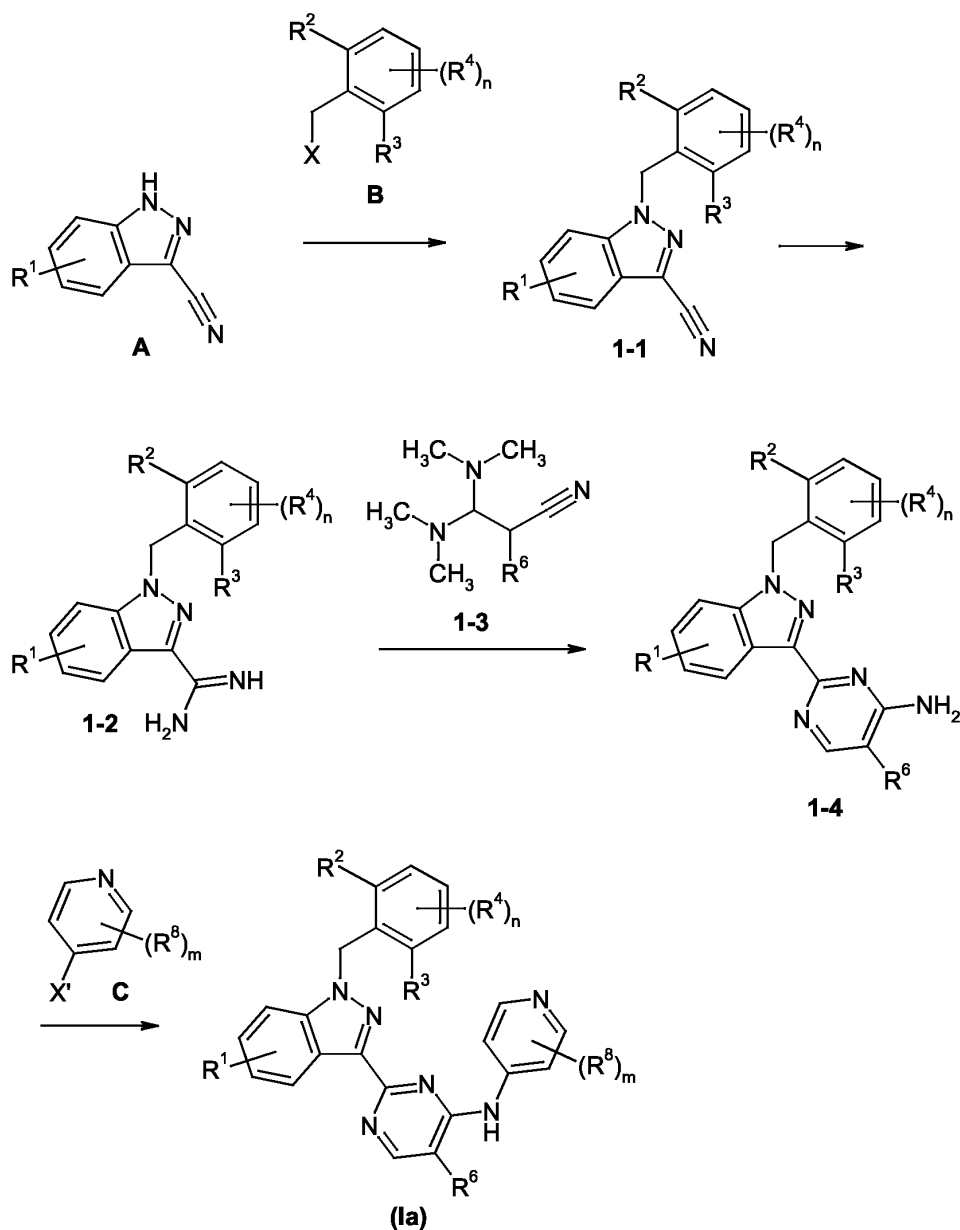
Los intermedios usados para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-6 que se describen a continuación así como su uso para la síntesis de los compuestos de las reivindicaciones 1-6 son un aspecto adicional de la presente invención. Los intermedios preferidos son los ejemplos de intermedios, desvelados más adelante.

Procedimientos generales

Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas 1 a 6. En los esquemas y procedimientos que se describen a continuación se ilustran rutas de síntesis para preparar los compuestos de la fórmula general (I) de la invención, y no deben interpretarse en un sentido limitativo. Para el experto en la técnica resultará evidente que se puede modificar el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas de diversas maneras. Por lo tanto, el orden de las transformaciones ejemplificadas en los Esquemas no pretende ser limitativo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 o R^8 antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

En el Esquema 1 se describe una ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ia). En los casos en los que esta ruta no sea factible, se puede aplicar el esquema 2.

Esquema 1



Esquema 1: Ruta para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ia), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁸, m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ o R⁸ antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999).

En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos A, B y C se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, conocidos por un experto en la materia. Los ejemplos específicos de los mismos se describen en los párrafos siguientes. X representa un grupo saliente tal como por ejemplo, un Cl, Br o I, o X representa un sulfonato de arilo tal como por ejemplo, sulfonato de p-tolueno o un sulfonato de alquilo tal como por ejemplo, sulfonato de metano o sulfonato de trifluorometano. X' representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, tal como por ejemplo, 4,4,5,5-tetrametil-2-fenil-1,3,2-dioxaborolano (pinacoléster de ácido borónico).

Se puede hacer reaccionar un 1H-indazol-3-carbonitrilo convenientemente sustituido (A) con un haluro de bencilo o un sulfonato de bencilo de la fórmula general (B) convenientemente sustituido, tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de cesio a temperaturas en el intervalo de entre -78 °C y temperatura ambiente, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar los intermedios 1-bencil-1H-indazol-3-carbonitrilo de la fórmula general (1-1).

Los intermedios de la fórmula general (1-1) se pueden convertir en los intermedios de la fórmula general (1-2) mediante reacción con un alcoholato adecuado, tal como, por ejemplo metanolato de sodio, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, el alcohol correspondiente, por ejemplo metanol, a una temperatura de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, y el tratamiento posterior con una fuente adecuada de amonio, tal como por ejemplo, cloruro de amonio, en la presencia de un ácido adecuado, tal como por ejemplo, ácido acético en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 50 °C.

Los intermedios de la fórmula general (1-2) se hacen reaccionar con un 3,3-bis(dimetilamino)propan-nitrilo convenientemente sustituido de la fórmula general (1-3), tal como, por ejemplo 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropan-nitrilo, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piperidina, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, 3-metilbutan-1-ol, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C, para facilitar intermedios de la fórmula general (1-4).

Los intermedios de la fórmula general (1-4) se pueden hacer reaccionar con una 4-halopiridina adecuada de la fórmula general (C), tal como, por ejemplo 4-bromopiridina, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo 2-metilpropan-2-olato de sodio o carbonato de potasio. Opcionalmente, se puede agregar un catalizador de paladio adecuado, tal como por ejemplo, (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-on-paladio, y un ligando adecuado, tal como por ejemplo, 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano). La reacción se lleva a cabo en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, N,N-dimetilformamida, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 100 °C, para facilitar compuestos de la fórmula general (Ia). Como alternativa, se pueden usar los siguientes catalizadores de paladio:

dímero de cloruro de alilpaladio, diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0), opcionalmente con la adición de los siguientes ligandos:

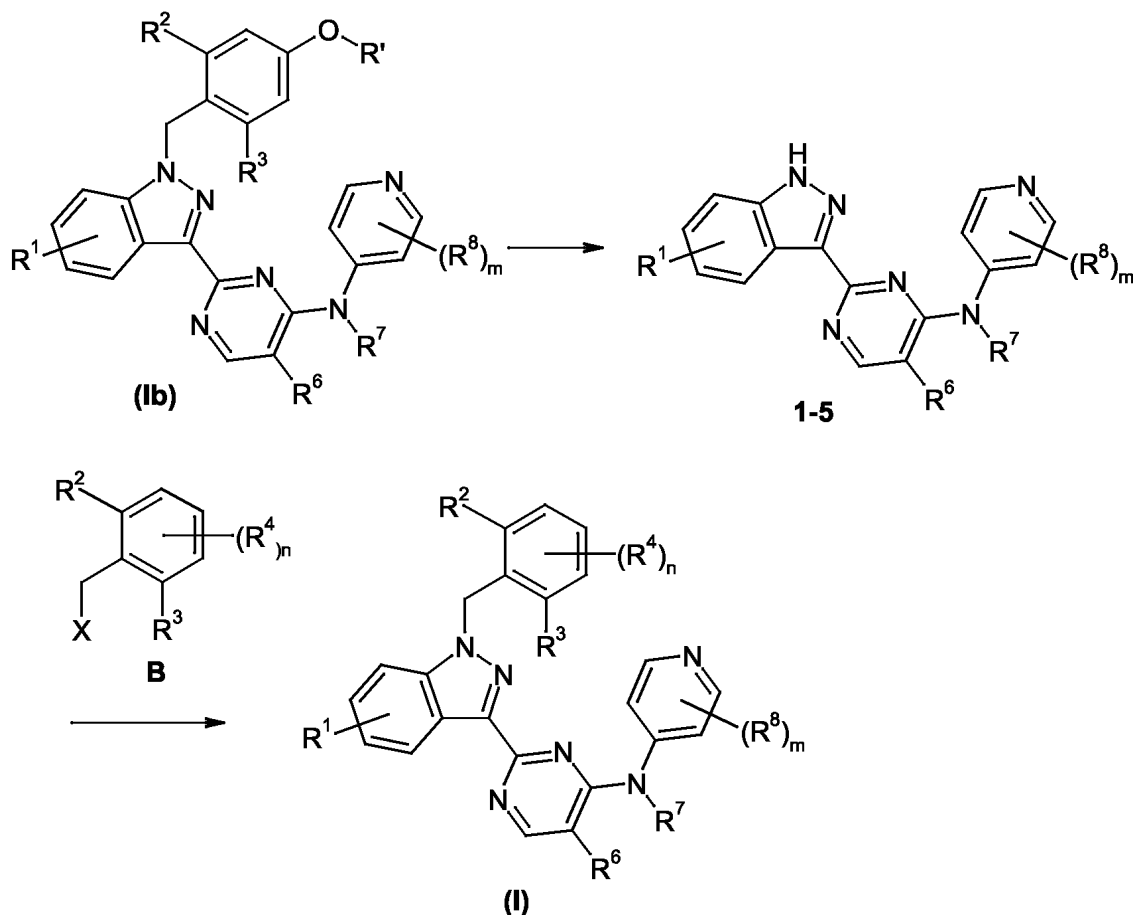
2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo racémico, BINAP-rac, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, bis(2-difenilfosfinofenil)éter, tetrafluoroborato de di-t-butilmetilfosfonio, 2-(di-t-butilfosfino)bifenilo, tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio, tri-2-furilfosfina, tris(2,4-di-t-butilfenil)fosfito, tri-o-tolilfosfina o, favorablemente, (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina).

Como alternativa, los intermedios de la fórmula general (1-4) se pueden hacer reaccionar con un ácido borónico o un pinacoléster de ácido borónico adecuado de la fórmula general (C), tal como, por ejemplo ácido (2-fluoropiridin-4-il)borónico, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo trietilamina, un agente de activación adecuado, tal como por ejemplo, N,N-dimetilpiridin-4-amina y una sal de cobre adecuada, tal como por ejemplo, acetato de cobre (II), en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, triclorometano, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente para facilitar compuestos de la fórmula general (Ia).

Como alternativa, los intermedios de la fórmula general (1-4) se pueden hacer reaccionar con un fluoruro de piridilo adecuado de la fórmula general (C, con X' siendo F), tal como, por ejemplo clorhidrato de 4-fluoropiridina, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo hidruro de sodio, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, dimetilformamida, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C para facilitar compuestos de la fórmula general (Ia).

Los compuestos de la fórmula general (I) también se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 2.

Esquema 2



Esquema 2: Ruta alternativa para la preparación de los compuestos de la fórmula general (I), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. R' es, por ejemplo, alquilo o bencilo, preferentemente metilo o etilo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷ o R⁸ antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Además, en los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos de la fórmula (Ib) se pueden preparar usando los procedimientos de síntesis descritos en el contexto del Esquema 1; la introducción de un R⁷ diferente de hidrógeno se puede llevar a cabo, entre otros, mediante los procedimientos descritos en el Esquema 5. Los compuestos B se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, conocidos por un experto en la materia como se indicó previamente debajo del esquema 1.

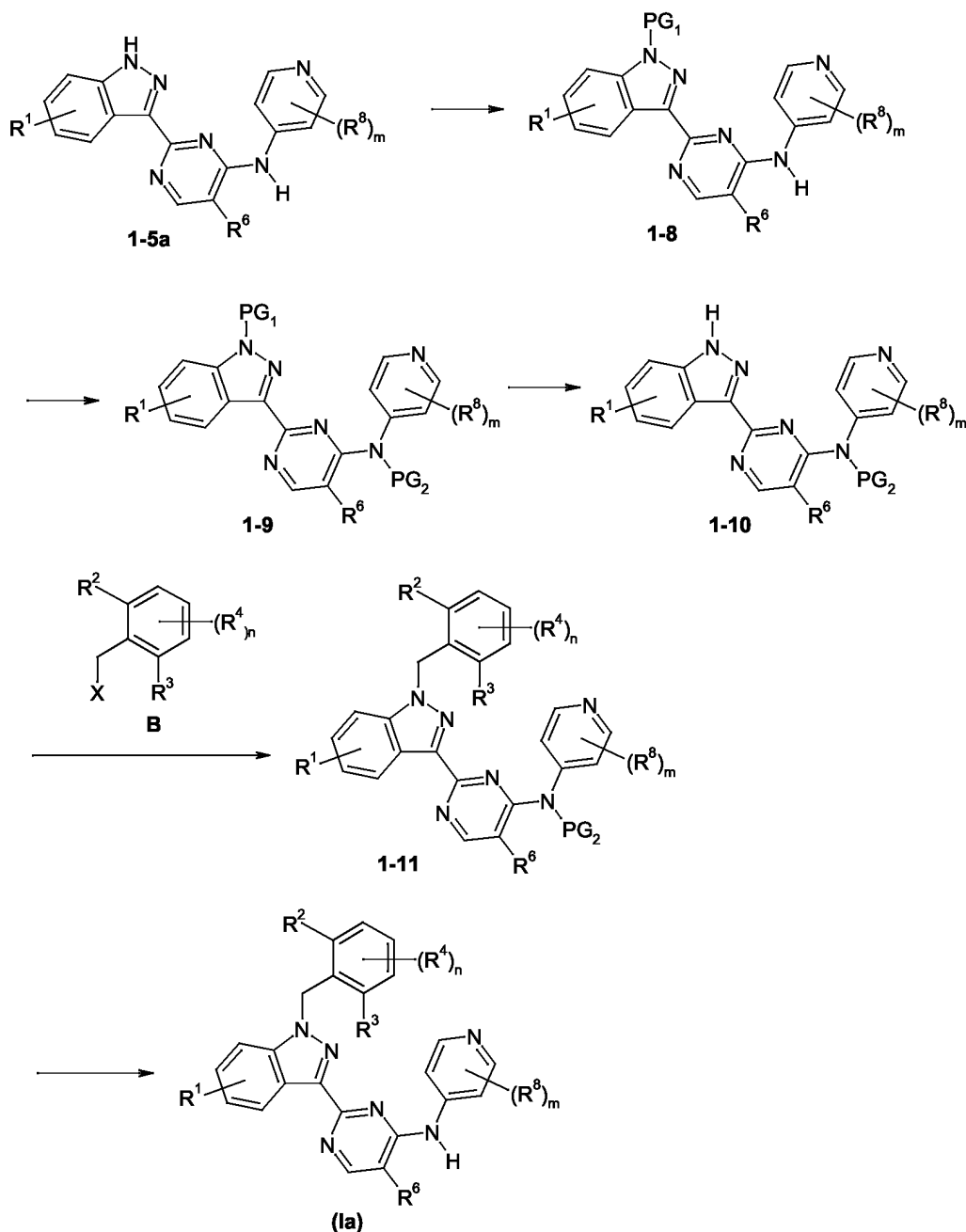
Los compuestos de la fórmula general (Ib) se convierten en intermedios de la fórmula general (1-5) mediante tratamiento con un sistema ácido adecuado, tal como, por ejemplo una mezcla de ácido trifluoroacético y ácido trifluorometansulfónico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, dicloroetano, en un intervalo de

temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente.

Los intermedios de la fórmula general (1-5) se puede hacer reaccionar con un haluro de bencilo o un sulfonato de bencilo de la fórmula general (B) convenientemente sustituido, tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (I). Dicha reacción también puede dar como resultado una conversión doble del intermedio (1-5) si R^7 es hidrógeno, dando lugar a compuestos formados junto con los compuestos de interés, en la que R^7 es un grupo bencílico idéntico a la porción bencílica unida al nitrógeno del indazol.

En algunos casos, los compuestos de la fórmula general (Ia) se pueden preparar ventajosamente mediante una ruta que emplea grupos protectores adicionales, de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 2a, con el fin de evitar la bisbencilación mencionada previamente. Preferentemente, los ejemplos 2-1-3, 2-2-3, 2-3-3, 2-4-3, 2-5-3, 2-6-3, 2-7-3, 2-8-3, 2-9-3 se prepararon a través de esta ruta.

Esquema 2a



Esquema 2a: Una ruta modificada para la preparación de los compuestos de la fórmula general (Ia), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁸, m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. PG₁ y PG₂ son, de manera independiente entre sí, un grupo protector, por ejemplo t-butoxicarbonilo (boc), aliloxicarbonilo (aloc) o benzoílo. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴, R⁶ o R⁸ antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Además, en los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos.

Los compuestos B se encuentran disponibles en el mercado o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos disponibles de dominio público, conocidos por un experto en la materia como se indicó previamente debajo del esquema 1.

Los intermedios de la fórmula general (1-5a), que se pueden obtener por analogía con el Esquema 2, se pueden preparar mediante un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, di-*tert*-butildicarbonato, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio en agua, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, en un intervalo de temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (1-8).

Los intermedios de la fórmula general (1-8) se pueden preparar con un grupo protector adecuado tal como, por ejemplo, aliloxicarbonilo o benzoílo con un reactivo adecuado, tal como, por ejemplo, cloroformiato de alilo o cloruro de benzoílo, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, piridina, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (1-9).

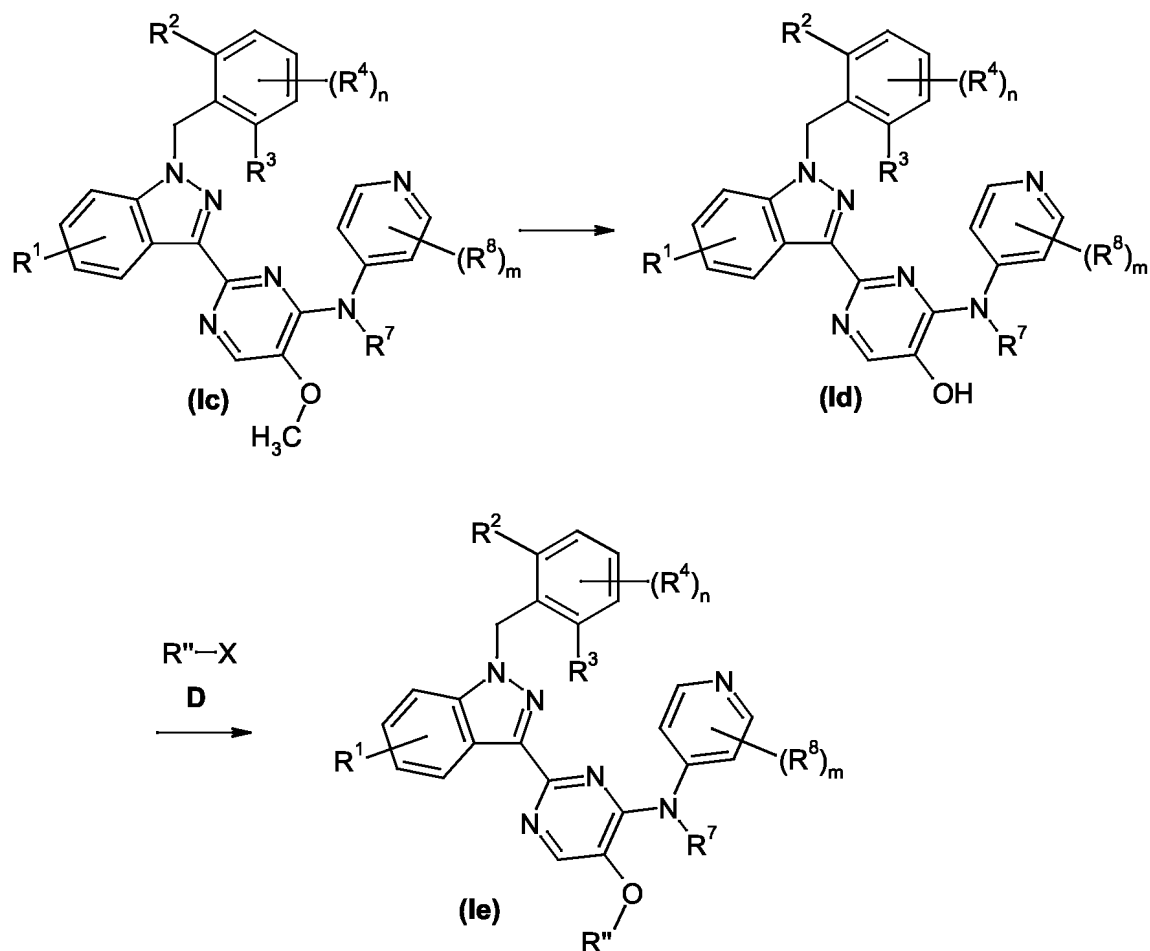
Los intermedios de la fórmula general (1-9) se pueden desproteger bajo condiciones adecuadas tal como, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano o diclorometano, en un intervalo de temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (1-10).

Los intermedios de la fórmula general (1-10) se puede hacer reaccionar con un haluro de bencilo o un sulfonato de bencilo de la fórmula general (B) convenientemente sustituido, tal como, por ejemplo, un bromuro de bencilo, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, hidruro de sodio en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (1-11).

Los intermedios de la fórmula general (1-11) se pueden desproteger bajo condiciones adecuadas tal como, por ejemplo, pirrolidina, tetraquis(trifenilfosfin)paladio o hidruro de sodio, o hidróxido de potasio, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, dioxano, agua, tetrahidrofurano o etanol, en un intervalo de temperatura de entre 0 °C y temperatura ambiente para facilitar compuestos de la fórmula general (Ia).

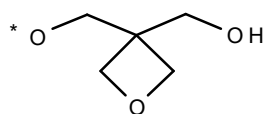
Los compuestos de la fórmula general (Ie) y (Id) se pueden sintetizar a partir de compuestos de la fórmula general (Ic), de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 3.

Esquema 3



Esquema 3: Procedimiento para la preparación de compuestos de la fórmula general (Id) por desmetilación de compuestos de la fórmula general (Ic) y posterior eterificación para facilitar compuestos de la fórmula general (Ie), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 o R^8 antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). Los compuestos de la fórmula (Ic) se pueden preparar usando los procedimientos de síntesis descritos en el contexto del Esquema 1; la introducción de un R^7 diferente de hidrógeno se puede llevar a cabo, entre otros, mediante los procedimientos descritos en el Esquema 5.

Los compuestos de la fórmula general D se encuentran disponibles en el mercado, en la que X representa un grupo saliente tal como por ejemplo, un Cl, Br o I, o X representa un sulfonato de arilo tal como, por ejemplo, sulfonato de p-tolueno, o un sulfonato de alquilo tal como por ejemplo, sulfonato de metano o trifluorosulfonato de metano (grupo triflato). R'' = alquilo C_{1-6} (de manera independiente sustituido opcionalmente uno o más veces con hidroxilo, $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, $-S$ -(alquilo C_{1-6}), $-S(O)$ -(alquilo C_{1-6}), $-S(O)_2$ -(alquilo C_{1-6}), $SO_2NR^{10}R^{11}$, heterociclilo (que a su vez está sustituido opcionalmente con $C(O)OR^9$ u oxo ($=O$)), heteroarilo (que a su vez está sustituido opcionalmente una o más veces con ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $-(alquilo C_{2-6})-O$ -alquilo C_{1-6}), cicloalquilo C_{3-7} , halógeno o



en la cual el * es el punto de unión.

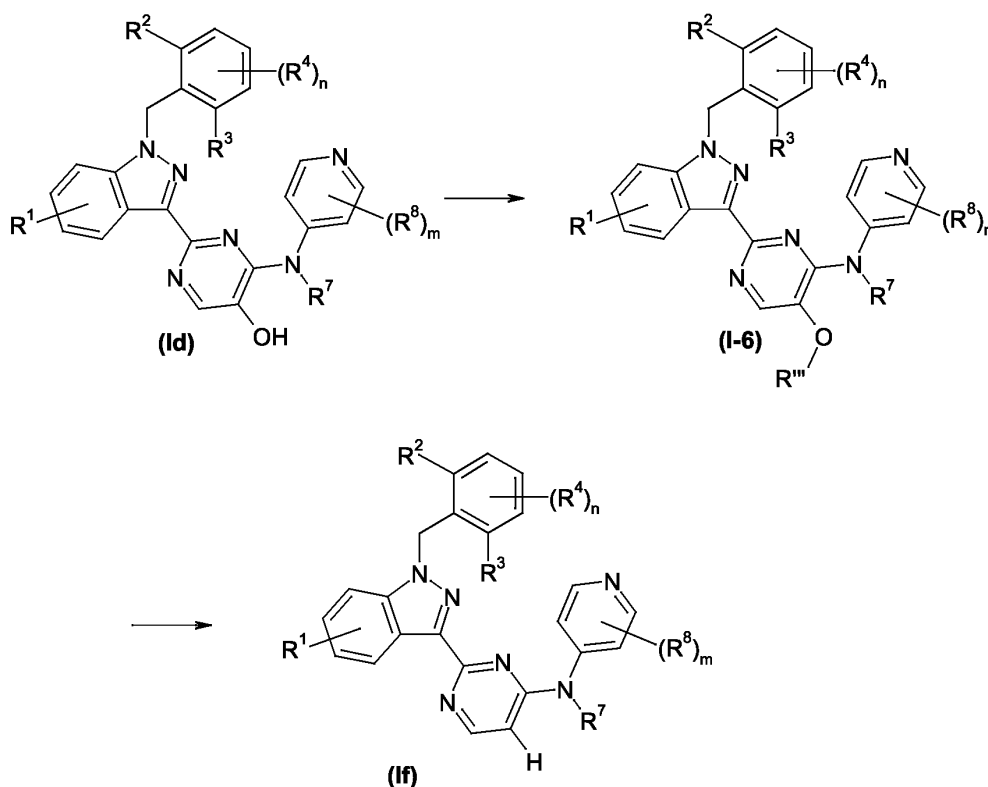
Los compuestos de la fórmula general (Ic) se convierten en compuestos de la fórmula general (Id) mediante tratamiento con un agente de desmetilación adecuado, tal como por ejemplo, bencetiol, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 1-metilpirrolidin-2-ona, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de potasio, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 190 °C.

Los compuestos de la fórmula general (Id) se hacen reaccionar después con un compuesto de la fórmula general (D) mencionado precedentemente, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (Ie).

Los compuestos de la fórmula general (Id) se pueden convertir en compuestos de la fórmula general (If) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 4.

Esquema 4

Durante el paso 2 de esta secuencia los residuos potencialmente podrían sufrir una modificación, por ejemplo reducción.



Esquema 4: Procedimiento para la transformación de compuestos de la fórmula general (Id) en compuestos de la fórmula general (If), por medio de un intermedio de la fórmula general (I-6), en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸, m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R¹, R², R³, R⁴, R⁷ o R⁸ antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999). O-R^{'''} representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo un grupo triflato, un grupo nonaflato.

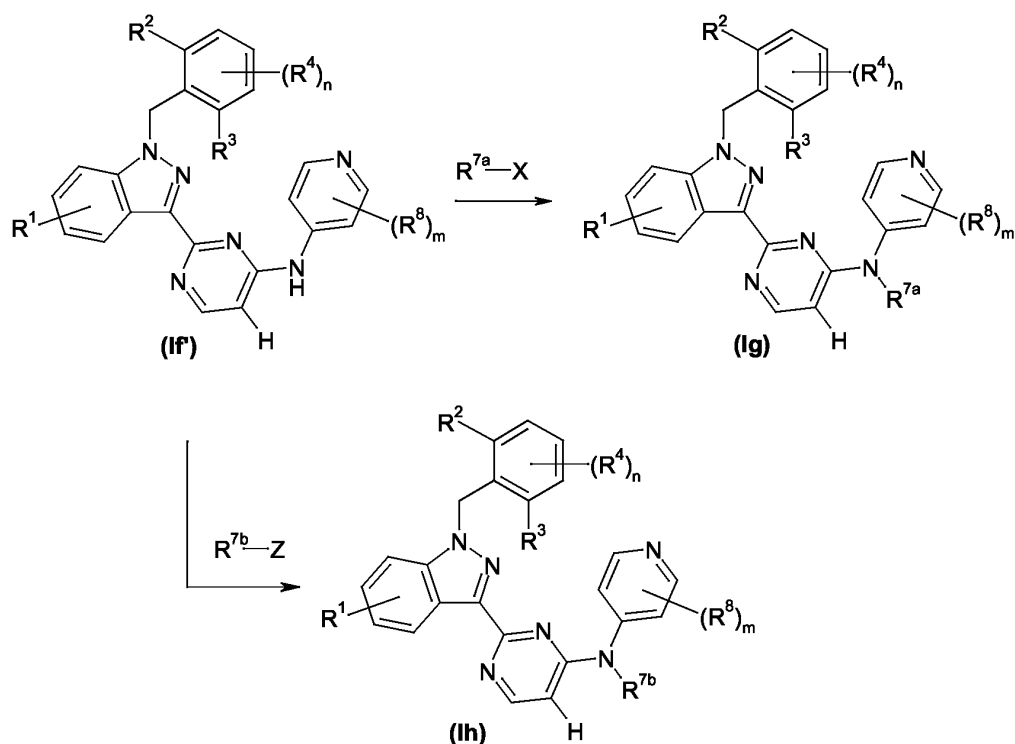
Los compuestos de la fórmula general (Id) se pueden convertir en intermedios de la fórmula general (I-6) por reacción con un derivado de ácido sulfónico adecuado, tal como, por ejemplo anhídrido trifluorometansulfónico o fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonylo, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo piridina, en un intervalo de

temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente.

Los intermedios de la fórmula general (I-6) se hacen reaccionar después con una fuente de hidruro adecuada, tal como, por ejemplo, trietilsilano, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), en la presencia de un catalizador de Pd adecuado, tal como, por ejemplo, acetato de paladio (II) junto con un ligando adecuado, tal como, por ejemplo, propan-1,3-diilbis(difenilfosfano) en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C, para facilitar compuestos de la fórmula general (If).

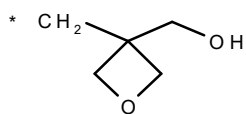
Los compuestos de la fórmula general (If ') que es un compuesto de la fórmula (If) en la que R^7 = hidrógeno, se pueden convertir en compuestos de la fórmula general (Ig y Ih) de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 5.

Esquema 5



Esquema 5: Procedimiento para la transformación de compuestos de la fórmula general (If') en compuestos de la fórmula general (Ig) y (Ih), en las que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^{7a} , R^{7b} o R^8 antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999).

R^{7a} representa alquilo C_{1-6} , de manera independiente opcionalmente sustituido una o más veces con heteroarilo, halógeno, hidroxilo, o R^{7a} representa



en la cual el * es el punto de unión, o R^{7a} representa bencilo, en la cual el anillo fenilo está sustituido opcionalmente con 1-5 sustituyentes seleccionados de manera independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , haloalcoxi C_{1-4} , ciano, $C(O)OR^9$. X es como se define debajo del esquema 1, anterior, o por ejemplo 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano.

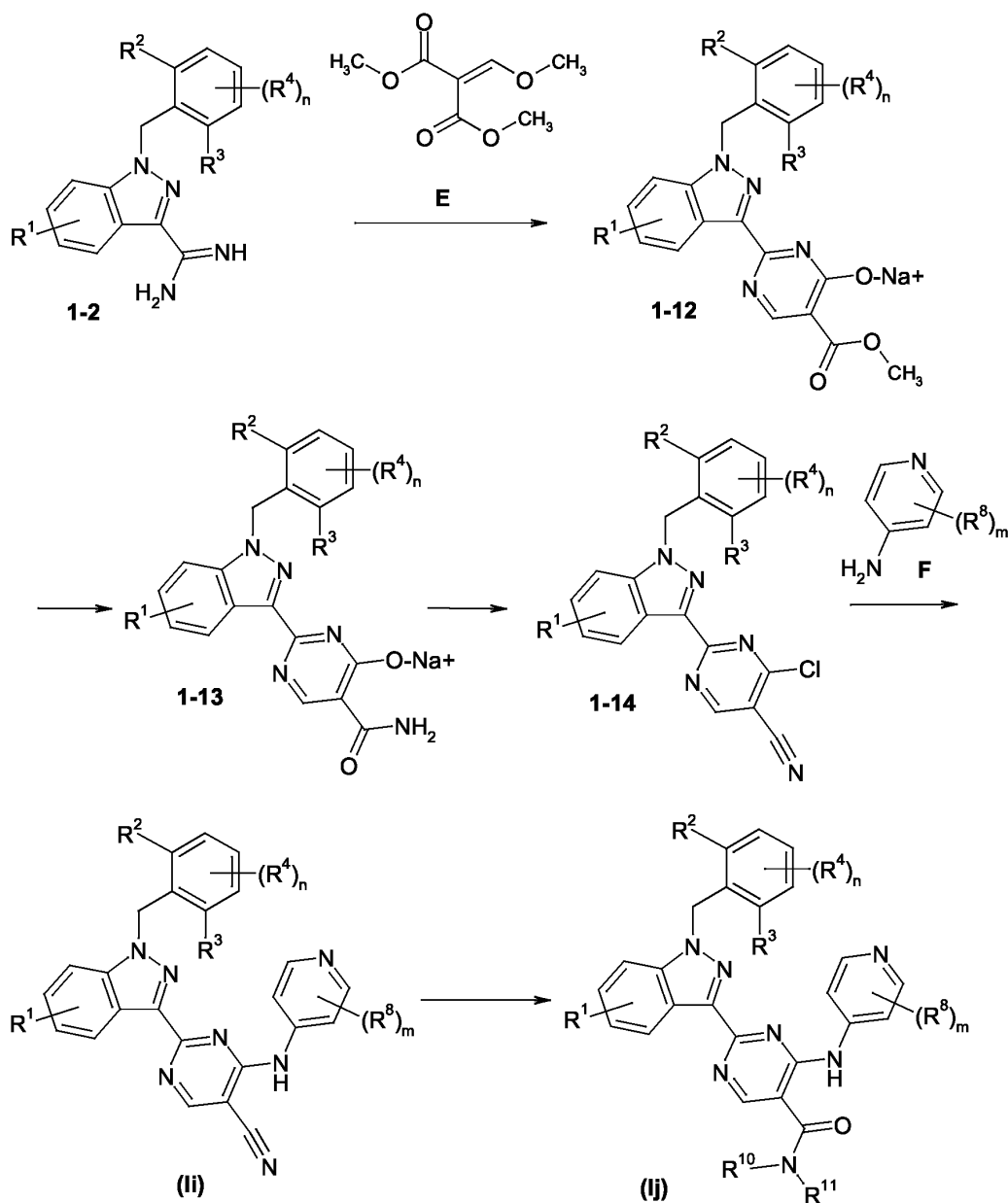
R^{7b} representa una porción acilo, tal como $-C(O)-(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)-(alquileo\ C_{1-6})-O-(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)-(alquileo\ C_{1-6})-O-(alquileo\ C_{2-6})-O-(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)-heterocicilo$ y Z representa un halógeno, hidroxilo u $-O-R^{7b}$.

Los compuestos de la fórmula general (If') se convierten en compuestos de la fórmula general (Ig) por reacción con un haloalquilo o dioxatolano 2-óxido adecuado, tal como, por ejemplo 1,3,2-dioxatolano 2-óxido, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, *N,N*-dimetilformamida, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo carbonato de cesio, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C.

Los compuestos de la fórmula general (If') se convierten en compuestos de la fórmula general (Ih) por reacción con un derivado de ácido carboxílico adecuado, tal como por ejemplo, un halogenuro de ácido carboxílico por ejemplo cloruro de ácido carboxílico, o un anhídrido de ácido carboxílico, en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, diclorometano, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo *N,N*-dietiletanamina, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente.

Los compuestos de las fórmulas generales (Ii) y (Ij) se pueden sintetizar de acuerdo con el procedimiento representado en el Esquema 6.

Esquema 6



Esquema 6: Ruta para la preparación de compuestos de la fórmula general (II) y (Ij), en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , m y n tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior. Además, se puede lograr una interconversión de cualquiera de los sustituyentes, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 o R^8 antes y/o después de las transformaciones ejemplificadas. Estas modificaciones pueden comprender la introducción de grupos protectores, la escisión de grupos protectores, la reducción o la oxidación de grupos funcionales, la halogenación, la metalación, la sustitución u otras reacciones conocidas por los expertos en la materia. Estas transformaciones incluyen las que dan como resultado la introducción de una funcionalidad que permite una interconversión adicional de los sustituyentes. Los grupos protectores apropiados, su introducción y su escisión son bien conocidos por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, T.W. Greene y P.G.M. Wuts en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, Wiley 1999).

Los compuestos E y F se encuentran disponibles en el mercado. R^{10} y R^{11} tienen el significado indicado para la fórmula general (I), anterior.

Una carboximidamida convenientemente sustituida o su respectivo clorhidrato de la fórmula general (1-2), tal como por ejemplo, clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida (1:1), se puede hacer reaccionar con (metoximetiliden)propandioato de dimetilo (E), en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo, metanol, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, metanolato de sodio a temperaturas en el intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C, para facilitar intermedios de la fórmula general (1-12).

Los intermedios de la fórmula general (1-12) se pueden convertir en intermedios de la fórmula general (1-13) por reacción con una fuente adecuada de amoníaco, tal como, por ejemplo amoníaco 7 N, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo metanol, a temperaturas en el intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 60 °C, para facilitar intermedios de la fórmula general (1-13).

Los intermedios de la fórmula general (1-13) se pueden convertir en intermedios de la fórmula general (1-14) por reacción con una fuente adecuada de cloruro, tal como, por ejemplo tricloruro fosfórico, puro, en la presencia de una base adecuada, tal como, por ejemplo, N,N-dietilanilina, a temperaturas en el intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente la reacción se lleva a cabo a 90 °C, para facilitar intermedios de la fórmula general (1-14).

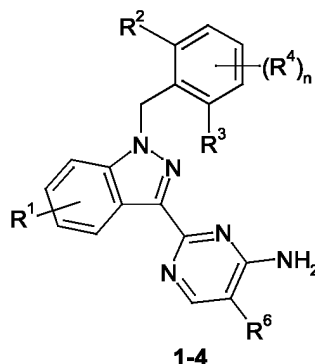
Los intermedios de la fórmula general (1-14) se pueden convertir en intermedios de la fórmula general (II) por reacción con una piridin-4-amina convenientemente sustituida, tal como, por ejemplo piridin-4-amina, en un sistema de disolventes adecuado, tal como, por ejemplo N,N-dimetilformamida, a temperaturas en el intervalo de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (II).

Los compuestos de la fórmula general (II) se pueden convertir en compuestos de la fórmula general (Ij) mediante tratamiento con un ácido adecuado, tal como, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, a temperaturas en el intervalo de entre 0 °C y temperatura ambiente, preferentemente la reacción tiene lugar a temperatura ambiente, para facilitar compuestos de la fórmula general (Ij).

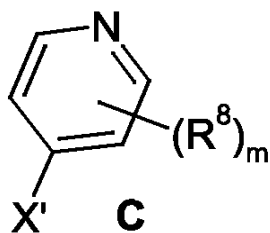
Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-6 de acuerdo con los ejemplos.

Un aspecto especial de la presente invención son los siguientes dos pasos de procedimiento:

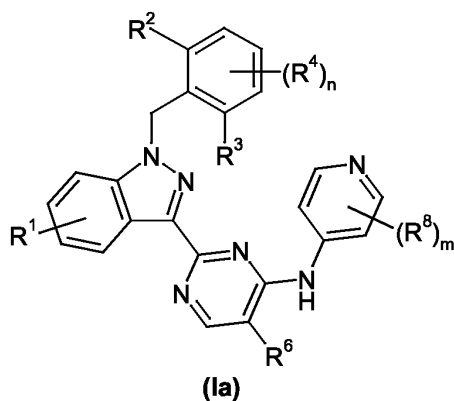
1. Procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^7 es hidrógeno como se muestra en la fórmula (Ia), caracterizado porque un compuesto de la fórmula (1-4)



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y n tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula (C)

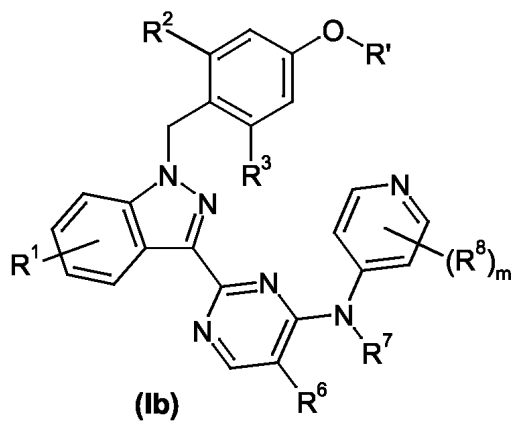


en la cual R^8 y m tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, y X' representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster de ácido borónico, en presencia de una base adecuada, y un catalizador de paladio adecuado, opcionalmente en la presencia de un ligando adecuado, formando así un compuesto de la fórmula (Ia)

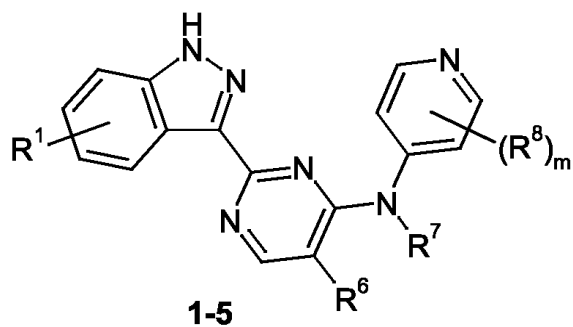


que posteriormente se desprotege opcionalmente para formar un compuesto de la fórmula general (I) en la que R^7 es hidrógeno y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^8 y n y m tienen el significado definido en la reivindicación 1.

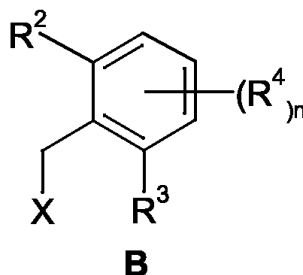
2. Procedimiento para la elaboración de compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en la que un compuesto de la fórmula (Ib)



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y m tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1 y R' es alquilo C_{1-6} o bencilo, se trata con un sistema ácido adecuado para escindir el grupo bencilo con el fin de obtener un compuesto de la fórmula 1-5



seguido por reacción del compuesto de la fórmula 1-5 con un compuesto de la fórmula general (B),



en la que R², R³, R⁴ y n tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 1, y en la que X representa un grupo saliente, en un sistema de disolventes adecuado, en la presencia de una base adecuada, en un intervalo de temperaturas de entre temperatura ambiente y el punto de ebullición del disolvente respectivo, para facilitar compuestos de la fórmula general (I).

Otro aspecto de la invención es el intermedio de la fórmula general (1-5).

Los expertos en la materia han de saber que, si hay una cantidad de centros reactivos en un compuesto de partida o intermedio, puede ser necesario bloquear uno o más centros reactivos de manera temporal para permitir que la reacción tenga lugar específicamente en el centro de reacción deseado. Por una descripción detallada del uso de una gran cantidad de grupos protectores efectivos véase, por ejemplo, T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, 1999, 3ª edición, o en P. Kocienski, *Protecting Groups*, Thieme Medical Publishers, 2000.

Los compuestos de acuerdo con la invención se aíslan y se purifican de una manera conocida *per se*, por ejemplo, eliminando el disolvente por destilación al vacío y cristalizando el residuo obtenido a partir de un disolvente apropiado, o sometiéndolo a un procedimiento de purificación convencional conocido, tal como una cromatografía en un material de soporte apropiado. Además, la HPLC preparativa de fase reversa de los procedimientos de purificación que se describieron previamente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida puede dar como resultado la formación de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, por ejemplo una sal trifluoroacetato o formiato o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo una sal de amonio. Las sales de este tipo se pueden transformar en la forma de su base libre o de su ácido libre, respectivamente, utilizando diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia o se pueden usar como sales en los posteriores ensayos biológicos. Además, el procedimiento de secado durante el aislamiento de los compuestos de la presente invención probablemente no elimine por completo las trazas de codisolventes, en especial ácido fórmico o ácido trifluoroacético, para producir solvatos o complejos de inclusión. El experto en la materia podrá reconocer los solvatos o complejos de inclusión que son aceptables para su uso en los posteriores ensayos biológicos. Se podrá comprender que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre, solvato, complejo de inclusión) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la cual se puede emplear dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

Las sales de los compuestos de la fórmula (I) de acuerdo con la invención se pueden obtener disolviendo el compuesto libre en un disolvente apropiado (por ejemplo, una cetona, tal como acetona, metiletilcetona o metilisobutilcetona, un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofuran o dioxano, un hidrocarburo clorado, tal como cloruro de metileno o cloroformo, o un alcohol alifático de bajo peso molecular, tal como metanol, etanol o isopropanol) que contiene el ácido o la base deseada, o al cual se le agrega posteriormente el ácido o la base deseada. El ácido o la base se pueden emplear en la preparación de la sal, dependiendo de si se usa un ácido o una base mono o polibásica, y dependiendo de qué sal se desea, en una relación cuantitativa equimolar o una que difiere de ésta. Las sales se obtienen realizando una filtración, una nueva precipitación o una precipitación con una sustancia que no sirve como disolvente para la sal, o evaporando el disolvente. Las sales obtenidas se pueden convertir en los compuestos libres, que a su vez, se pueden convertir en las sales. De este modo, las sales no farmacéuticamente aceptables que se pueden obtener, por ejemplo, como productos de un procedimiento de elaboración a escala industrial, se pueden convertir en sales farmacéuticamente aceptables en procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Se prefieren especialmente los clorhidratos y el procedimiento usado en la sección de ejemplos.

Los diastereómeros puros y los enantiómeros puros de los compuestos y las sales de acuerdo con la invención se pueden obtener, por ejemplo, por síntesis asimétrica, usando compuestos de partida quirales en la síntesis, y separando las mezclas enantioméricas y diastereoméricas obtenidas en la síntesis.

Las mezclas enantioméricas y diastereoméricas se pueden separar en los enantiómeros puros y los diastereómeros puros de acuerdo con procedimientos conocidos por los expertos en la materia. Preferentemente, las mezclas

diastereoméricas se separan por cristalización, en particular, cristalización fraccionada, o cromatografía. Las mezclas enantioméricas se pueden separar, por ejemplo, formando diastereómeros con un agente auxiliar quiral, resolviendo los diastereómeros obtenidos y eliminando el agente auxiliar quiral. Por ejemplo, como agentes auxiliares quirales se pueden usar ácidos quirales tal como por ejemplo, ácido mandélico, para separar las bases enantioméricas, y se pueden usar bases quirales para separar los ácidos enantioméricos, por medio de la formación de sales diastereoméricas. Además, se pueden formar derivados diastereoméricos, tales como ésteres diastereoméricos, a partir de mezclas enantioméricas de alcoholes o mezclas enantioméricas de ácidos, usando ácidos quirales o alcoholes quirales, respectivamente, como agentes auxiliares quirales. Además, se pueden usar complejos diastereoméricos o clatratos diastereoméricos para separar las mezclas enantioméricas. Como alternativa, las mezclas enantioméricas se pueden separar usando columnas de separación quiral en cromatografía. Otro procedimiento apropiado para aislar enantiómeros es la separación enzimática.

Un aspecto preferido de la invención es el procedimiento para la preparación de los compuestos de las reivindicaciones 1-5 de acuerdo con los ejemplos.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus sales, u opcionalmente, las sales de los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en los compuestos libres. Los procedimientos correspondientes son conocidos por los expertos en la materia.

Opcionalmente, los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en sus N-óxidos. El N-óxido también se puede introducir por medio de un intermedio. Los N-óxidos se pueden preparar por tratamiento de un precursor apropiado con un agente oxidante, tal como ácido meta-cloroperbenzoico, en un disolvente apropiado, tal como diclorometano, a temperaturas adecuadas, tal como entre 0 °C y 40 °C, en general se prefiere temperatura ambiente. Otros procedimientos correspondientes para formar N-óxidos son conocidos por el experto.

Utilidad comercial

Como se ha mencionado anteriormente, se ha encontrado sorprendentemente que los compuestos de la presente invención inhiben efectivamente Bub1, dando como resultado finalmente la apoptosis y la muerte celular y por ello se puede usar para el tratamiento o la profilaxis de enfermedades de crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, o enfermedades acompañadas de un crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, respuestas celulares inmunes inapropiadas o respuestas celulares inflamatorias inapropiadas, en particular en la que el crecimiento, proliferación y/o supervivencia celular descontrolado, dichas respuestas celulares inmunes inapropiadas o dichas respuestas celulares inflamatorias inapropiadas están mediados por Bub1, tal como, por ejemplo, neoplasias benignas y malignas, más específicamente tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos, por ejemplo leucemias y síndrome mielodisplásico, linfomas malignos, tumores de cabeza y cuello incluyendo tumores de cerebro y metástasis de cerebro, tumores de tórax incluyendo tumores de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas, tumores gastrointestinales, tumores endócrinos, tumores mamarios y otros tumores ginecológicos, tumores urológicos incluyendo tumores renales, de vejiga y de próstata, tumores de piel y sarcomas, y/o metástasis de los mismos, en especial tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de mama, vejiga, hueso, cerebro, sistema nervioso central y periférico, cervicouterino, colon, glándulas endócrinas (por ejemplo, tiroides y corteza adrenal), tumores endócrinos, de endometrio, esófago, tumores gastrointestinales, de células germinales, de riñón, de hígado, de pulmón, de laringe e hipofaringe, mesotelioma, de ovario, de páncreas, de próstata, rectal, renal, de intestino delgado, de tejidos blandos, de estómago, de piel, de testículo, de uréter, de vagina y vulva, así como neoplasias malignas incluyendo tumores primarios en dichos órganos y los correspondientes tumores secundarios en órganos distantes ("metástasis de tumores"). Los tumores hematológicos pueden ser, por ejemplo, formas agresivas e indolentes de leucemia y linfoma, a saber enfermedad no Hodgkin, leucemia mieloide crónica y aguda (CML/AML), leucemia linfoblástica aguda (ALL), enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple y linfoma de células T. También está incluido el síndrome mielodisplásico, la neoplasia de células plasmáticas, síndromes paraneoplásicos y distintos tipos de cáncer de sitio primario desconocido, así como formas malignas relacionadas con SIDA.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para el tratamiento de tumores cervicouterinos, de mama, de pulmón de células no pequeñas, de próstata, de colon y melanoma y/o metástasis de los mismos, especialmente preferidos para el tratamiento de los mismos, así como un procedimiento de tratamiento de tumores cervicouterinos, de mama, de pulmón de células no pequeñas, de próstata, de colon y melanoma y/o metástasis de los mismos, que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

Un aspecto de la invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) para el tratamiento de tumores cervicouterinos, así como un procedimiento de tratamiento de tumores cervicouterinos que comprende administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I).

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la invención se relaciona por lo tanto con un compuesto de la fórmula general I, o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dichos N-óxido, tautómero o estereoisómero, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla

del mismo, según se describe y define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad, en especial para su uso en el tratamiento de una enfermedad.

Otro aspecto particular de la presente invención es por lo tanto, el uso de un compuesto de la fórmula general I, descrito anterior, o un estereoisómero, un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal del mismo, en particular una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una mezcla de los mismos, para la profilaxis o el tratamiento de trastornos hiperproliferativos o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis, en especial para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos o trastornos que responden a la inducción de la apoptosis .

El término "inapropiado" en el contexto de la presente invención, en particular en el contexto de "respuestas celulares inmunes inadecuadas o respuestas celulares inflamatorias inadecuadas", según se usa en el presente documento, se considerará como significar preferentemente una respuesta que es menor o mayor que la normal, y que está asociado con la patología de dichas enfermedades, es responsable de la misma o da como resultado la patología.

Preferentemente, el uso es en el tratamiento o la profilaxis de enfermedades, en especial el tratamiento, en el que las enfermedades son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos. Un aspecto preferido es el uso de un compuesto de la fórmula (I) para la profilaxis y/o el tratamiento de tumores cervicouterinos, de mama, de pulmón de células no pequeñas, de próstata, de colon y/o melanoma, con especial preferencia para el tratamiento de los mismos.

Otro aspecto es el uso de un compuesto de la fórmula (I) para el tratamiento de tumores cervicouterinos, de mama, de pulmón de células no pequeñas, de próstata, de colon y melanoma y/o metástasis de los mismos, con especial preferencia para el tratamiento de los mismos.

Procedimiento para tratar trastornos hiperproliferativos

La presente invención se relaciona con un procedimiento para usar los compuestos de la presente invención y composiciones con los mismos, en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos de mamífero. Los compuestos se pueden utilizar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, etc., la proliferación celular y/o división celular y/o produce apoptosis. Este procedimiento comprende administrarle a un mamífero que lo necesita, incluyendo un ser humano, una cantidad de un compuesto de esta invención, o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, forma polimórfica, metabolito, hidrato, solvato o éster de ésta; etc. que sea eficaz para tratar el trastorno. Los trastornos hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, psoriasis, queloides y otras hiperplasias que afectan a la piel, hiperplasia de próstata benigna (BPH), tumores sólidos, tales como cáncer de mama, del tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes. Estos trastornos también incluyen linfoma, sarcomas y leucemias.

Los ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal en situ y carcinoma lobular en situ.

Los ejemplos de cáncer del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinomas de las células pulmonares pequeñas y no pequeñas, así como adenomas bronquiales y blastomas pleuropulmonares.

Los ejemplos de cáncer de cerebro incluyen, pero no se limitan a gliomas del tallo cerebral y el hipotálamo, astrocitoma cerebelar y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumores neuroectodermales y pineales.

Los tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Los tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de endometrio, cervicouterinos, ovárico, vaginal y vulvar, así como sarcoma de útero.

Los tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cáncer anal, de colon, colorrectales, esofágico, de vejiga, gástricos, pancreáticos, rectales, del intestino delgado y de las glándulas salivales.

Los tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretral y papilar renal humano.

El cáncer ocular incluye, pero no se limita a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

Los ejemplos de cáncer hepático incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variantes fibrolamelares), colangiocarcinoma (carcinoma del conducto biliar intrahepático) y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

El cáncer de piel incluye, pero no se limita a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de células cutáneas de Merkel y cáncer cutáneo distinto del melanoma.

Los distintos tipos de cáncer de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, de laringe, de hipofaringe, nasofaríngeo, orofaríngeo, labio y de la cavidad oral y de células escamosas. Los linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma de linfocitos T cutáneo, linfoma de Burkitt,

enfermedad de Hodgkin y linfoma del sistema nervioso central.

Los sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma y rabdomiosarcoma.

5 Las leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielogénica crónica y leucemia de las células pilosas.

Estos trastornos han sido todos bien caracterizados en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y pueden tratarse administrando las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

10 El término "tratando" o "tratamiento", según se estableció en todo este documento de usa de la manera convencional, por ejemplo, el manejo o cuidado de un sujeto con el propósito de combatir, aminorar, reducir, aliviar, mejorar la condición, etc., de una enfermedad o trastorno, tal como un carcinoma.

Procedimientos de tratamiento de trastornos por cinasas

15 La presente invención también proporciona procedimientos para el tratamiento de los trastornos asociados con una actividad de cinasa extracelular regulada por mitógenos aberrante, incluyendo, pero no se limita a, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, hepatomegalia, cardiomegalia, diabetes, mal de Alzheimer, fibrosis quística, síntomas de rechazo de xenoinjerto, shock séptico o asma.

20 Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención se pueden usar para tratar dichos trastornos, incluyendo las enfermedades (por ejemplo, cáncer) mencionadas antes en la sección de Antecedentes. Sin embargo, dichos tipos de cáncer y otras enfermedades se pueden tratar con los compuestos de la presente invención, independientemente del mecanismo de acción y/o la relación entre la cinasa y el trastorno.

25 La frase "actividad de cinasa aberrante" o "actividad tirosina cinasa aberrante" incluye cualquier expresión o actividad anormal del gen que codifica la cinasa o del polipéptido codificado por el mismo. Los ejemplos de dicha actividad aberrante incluyen, pero no se limitan a, la sobreexpresión del gen o polipéptido; la amplificación del gen; mutaciones que producen una actividad de cinasa constitutivamente activa o hiperactiva; mutaciones de genes, supresiones, sustituciones, adiciones, etc.

30 La presente invención también proporciona procedimientos para inhibir una actividad de cinasa, en especial de una cinasa extracelular regulada por mitógenos, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, incluyendo sales, formas polimórficas, metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos (por ejemplo: ésteres) de éste, y formas diaestereoisoméricas de éste. La actividad de cinasa se puede inhibir en células (por ejemplo, *in vitro*), o en las células de un sujeto mamífero, en especial un paciente humano que necesita de dicho tratamiento.

Procedimientos de tratamiento de trastornos angiogénicos

La presente invención también proporciona procedimientos de tratamiento de trastornos y enfermedades asociados con una angiogénesis excesiva y/o anormal.

35 Una expresión inapropiada y ectópica de la angiogénesis puede ser perjudicial para un organismo. Hay un número de condiciones patológicas asociadas con el crecimiento de los vasos sanguíneos extraños. Estas incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, oclusión isquémica de la vena retiniana y retinopatía de premadurez (Aiello y col. *New Engl. J. Med.* 1994, 331, 1480; Peer y col. *Lab. Invest.* 1995, 72, 638), degeneración macular relacionada con la edad (AMD; véase, Lopez y col. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1996, 37, 855), glaucoma neovascular, psoriasis, fibroplasias retrolentales, angiofibroma, inflamación, artritis reumatoide (RA), restenosis, restenosis *en-Stent*, restenosis de injertos vasculares, etc. Además, el mayor suministro de sangre asociado con el tejido canceroso y neoplásico, estimula el crecimiento, lo que conduce a un agrandamiento rápido de tumores y metástasis. Más aún, el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos y linfáticos en un tumor proporciona una ruta de escape para las células renegadas, estimula la metástasis y en consecuencia la dispersión del cáncer. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar y/o prevenir cualquiera de los trastornos debido a una angiogénesis mencionados previamente, por ejemplo, por inhibición y/o reducción de la formación de vasos sanguíneos; por inhibición, bloqueo, reducción, disminución, etc. de la proliferación celular endotelial u otros tipos relacionados con la angiogénesis, así como para causar la muerte celular o apoptosis de tales tipos celulares.

50 Preferentemente, las enfermedades de dicho procedimiento comprenden tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en particular en terapias y en la prevención, es decir en la profilaxis, en especial en terapias de crecimiento y metástasis tumorales, especialmente en tumores sólidos de todas las indicaciones y etapas con o sin pretratamiento del crecimiento tumoral.

Composiciones farmacéuticas de los compuestos de la invención

Esta invención también se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la presente invención. Estas composiciones pueden utilizarse para obtener un efecto farmacológico deseado al administrarse a un paciente que las necesita. Un paciente, para el propósito de esta invención, es un mamífero, incluyendo un humano, que necesita el tratamiento para una condición o enfermedad particular.

- 5 Por ello, la presente invención incluye composiciones farmacéuticas compuestas por un vehículo o auxiliar farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para uso farmacéutico de un compuesto, o una sal de éste, de la presente invención.

- 10 Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula (I) y un auxiliar farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de una de las enfermedades mencionadas anterior, en especial para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

- 15 Un vehículo farmacéuticamente aceptable es preferentemente un vehículo o auxiliar que es no tóxico e inócuo para un paciente, a concentraciones consistentes con la actividad efectiva del principio activo, de modo que los efectos colaterales que pueden adjudicarse al vehículo no perjudican los efectos beneficiosos del principio activo. Los vehículos y auxiliares comprenden todos los tipos de aditivos que ayudan a que una composición sea adecuada para su administración.

Una cantidad efectiva para el uso farmacéutico del compuesto es preferentemente una cantidad que produce un resultado o ejerce la influencia buscada sobre la condición particular a tratar.

- 20 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse con vehículos o auxiliares farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica, usando cualquier forma de dosificación convencional efectiva, incluyendo preparaciones de liberación inmediata, lenta y demorada, de administración oral, parenteral, tópica, nasal, oftálmica, óptica, sublingual, rectal, vaginal y semejantes.

- 25 Para administración oral, los compuestos se pueden formular en preparaciones sólidas o líquidas, tales como cápsulas, píldoras, comprimidos, pastillas, grageas, líquidos fundidos, polvos, soluciones, suspensiones o emulsiones, y se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender una cápsula, que puede ser del tipo de las cápsulas de gelatina convencionales, duras o blandas, que contienen auxiliares, por ejemplo, agentes tensioactivos, lubricantes y rellenos inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz.

- 30 En otra realización*, pueden colocarse los compuestos de esta invención en comprimidos con bases para comprimidos convencionales, tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, en combinación con aglutinantes, tales como acacia, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegradores dirigidos a contribuir a la degradación y la disolución de la comprimido una vez administrada, tal como almidón de papa, ácido algínico, almidón de maíz y goma guar, goma tragacanto, acacia, lubricantes dirigidos a mejorar el flujo de granulación de la comprimido y a evitar la adhesión del material de la comprimido a las superficies de los colorantes de la comprimido y los envases, por ejemplo, talco, ácido esteárico o estearato de magnesio, calcio o zinc, tinturas, agentes colorantes y agentes saborizantes, tales como menta salvaje, aceite de té del Canadá o sabor a cereza, dirigidos a mejorar las cualidades estéticas de las comprimidos y volverlas más aceptables para el paciente. Los excipientes apropiados para usar en formas líquidas de dosificación oral incluyen fosfato de dicalcio y diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y polietilén alcoholes, con o sin la adición de un agente tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Puede contener diversos materiales adicionales, tales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, pueden recubrirse comprimidos, píldoras o cápsulas con shellac, azúcar o ambos.

- 45 Los polvos dispersables y los gránulos son apropiados para la preparación de una suspensión acuosa. Proveen el principio activo en combinación con un agente dispersante o humectante, un agente de suspensión y uno o más conservantes. Los ejemplos de agentes dispersantes o humectantes y de suspensión apropiados son aquellos que se mencionaron con anterioridad. También puede haber excipientes adicionales presentes, por ejemplo, aquellos agentes edulcorantes, saborizantes y colorantes descriptos anteriormente.

- 50 Las composiciones farmacéuticas de esta invención también pueden tomar la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como parafina líquida o una mezcla de aceites vegetales. Los agentes emulsionantes apropiados pueden ser (1) gomas de ocurrencia natural, tales como goma acacia y goma tragacanto, (2) fosfatidos de ocurrencia natural, tales como soja y lecitina, (3) ésteres o ésteres parciales obtenidos a partir de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitano, (4) productos de la condensación de dichos ésteres parciales con óxido de etileno, por ejemplo, monooleato de polioxietilén sorbitano. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

- 55 Pueden formularse suspensiones oleosas suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como, por ejemplo, aceite de araquís, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral, tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Las suspensiones pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, p-

hidroxibenzoato de etilo o *n*-propilo; uno o más agentes colorantes; uno o más agentes saborizantes; y uno o más agentes saborizantes, tales como sacarosa o sacarina.

Se pueden formular jarabes y elixires con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones pueden contener un demulcente y un conservante, tal como metil y propil parabeno, y agentes saborizantes y colorantes.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse por vía parenteral, es decir, por vía subcutánea, intravenosa, intraocular, intrasinoval, intramuscular o interperitoneal, como dosificaciones inyectables del compuesto, preferentemente en un diluyente aceptable para el uso fisiológico, con un vehículo farmacéutico que puede ser un líquido estéril o una mezcla de líquidos, tales como agua, solución salina, dextrosa acuosa y soluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol o alcohol hexadecílico, glicoles, tal como propilenglicol o polietilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,1-dioxolan-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster de ácido graso, un glicérido de ácido graso o un glicérido acetilado de ácido graso, con o sin la adición de un agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, un agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o un agente emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los ejemplos de aceites que pueden usarse en las formulaciones precursoras de esta invención son los aceites de petróleo de origen animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de maní, aceite de soja, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de vaselina y aceite mineral. Los ácidos grasos apropiados incluyen ácido oleico, ácido esteárico, ácido isoesteárico y ácido mirístico. Los ésteres de ácidos grasos apropiados son, por ejemplo, oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los jabones apropiados incluyen sales de ácidos grasos con metales alcalinos, amonio y trietanolamina, los detergentes apropiados incluyen detergentes catiónicos, por ejemplo, haluros de dimetil dialquil amonio, haluros de alquil piridinio y acetatos de alquilamina; detergentes aniónicos, por ejemplo, sulfonatos y sulfosuccinatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicéridos; detergentes no iónicos, por ejemplo, óxidos de aminas grasas, alcanolamidas de ácidos grasos, y poli(oxi-etilen-oxi-propileno), o copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno; y detergentes anfotéricos, por ejemplo, alquil-beta-aminopropionatos, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, así como mezclas.

Las composiciones precursoras de esta invención típicamente contendrán entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 25 % en peso de principio activo en solución. También pueden usarse ventajosamente conservantes y amortiguadores. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, dichas composiciones pueden contener un agente tensioactivo no iónico que tenga un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) preferentemente de entre aproximadamente 12 y aproximadamente 17. La cantidad de agente tensioactivo en dicha formulación preferentemente varía entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso. El agente tensioactivo puede ser un único componente con el HLB anterior o puede ser una mezcla de dos o más componentes con el HLB deseado.

Los agentes tensioactivos ilustrativos usados en las formulaciones precursoras son aquellos de la clase de los ésteres de ácidos grasos de polioxi-etilen sorbitano, por ejemplo, monooleato de sorbitano, y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con a una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

Las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de suspensiones acuosas estériles inyectables. Dichas suspensiones pueden formularse de acuerdo con procedimientos conocidos, usando agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión apropiados, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; agentes dispersantes o humectantes, que pueden ser un fosfátido de ocurrencia natural, tal como la lecitina, un producto de condensación de un óxido de alquilo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxi-etileno, un producto de condensación de un óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadeca-etilenoxietanol, un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, tal como monooleato de polioxi-etilen sorbitol, o un producto de condensación de un óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhidrido de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxi-etilen sorbitano.

La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico aceptable para el uso parenteral. Los diluyentes y los disolventes que pueden emplearse son, por ejemplo, agua, solución de Ringer, soluciones isotónicas de cloruro de sodio y soluciones isotónicas de glucosa. Además, pueden emplearse comúnmente aceites fijos estériles como disolventes o medios de suspensión. Con este propósito, puede emplearse cualquier aceite blando fijo, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de soluciones inyectables.

También puede administrarse una composición de la invención, bajo la forma de supositorios, para la administración rectal del fármaco. Pueden prepararse estas composiciones mezclando el fármaco con un excipiente no irritante apropiado, que sea sólido a temperaturas ordinarias, pero líquido a la temperatura del recto, y, de este modo, se

funda en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son, por ejemplo, manteca de cacao y polietilenglicol.

Las formulaciones de liberación controlada para administración parenteral incluyen formulaciones liposomales, formulaciones de microesferas poliméricas y formulaciones de geles poliméricos, que son conocidas en la técnica.

5 Puede ser deseable o necesario introducir la composición farmacéutica en el paciente mediante un dispositivo de administración mecánica. La construcción y el uso de dispositivos de administración mecánica para la administración de agentes farmacéuticos son bien conocidos en la técnica. Las técnicas directas, por ejemplo, para administrar un fármaco directamente al cerebro, comprenden comúnmente la colocación de un catéter de administración del fármaco en el sistema ventricular del paciente para superar la barrera hematoencefálica. Se describe uno de estos sistemas de administración por implantación, usado para transportar los agentes a regiones anatómicas específicas en el cuerpo, en la Patente de los EE. UU. n.º 5011472, publicada el 30 de abril de 1991.

Las composiciones de la invención también pueden contener otros ingredientes de composición convencionales farmacéuticamente aceptables, generalmente conocidos como vehículos o diluyentes, según sea necesario o se lo desee. Pueden usarse procedimientos convencionales para preparar tales composiciones en formas de dosificación apropiadas.

15 Tales ingredientes y procedimientos incluyen aquellos que se describen en las siguientes referencias, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento a modo de referencia: Powell, M.F. y col., "Compendium of Excipients for Parenteral Formulations" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1998, 52(5), 238-311; Strickley, R.G. "Parenteral Formulations of Small Molecule Therapeutics Marketed in the United States (1999)-Parte-1" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1999, 53(6), 324-349; y Nema, S. y col., "Excipients and Their Use in Injectable Products" *PDA Journal of Pharmaceutical Science & Technology* 1997, 51(4), 166-171.

Los ingredientes farmacéuticos de uso común que pueden emplearse, según sea apropiado, para formular la composición destinada a una ruta de administración determinada, incluyen:

agentes acidificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido acético, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido clorhídrico, ácido nítrico);

25 agentes alcalinizantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, soluciones de amonio, carbonato de amonio, dietanolamina, monoetanolamina, hidróxido de potasio, borato de sodio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio, trietanolamina, trolamina);

adsorbentes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, celulosa en polvo y carbón activado);

30 propelentes de aerosol (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de carbono, CCl_2F_2 , $\text{F}_2\text{ClC-CClF}_2$ y CClF_3);

agentes de desplazamiento aéreo -los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, nitrógeno y argón;

conservantes antifúngicos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, butilparabeno, etilparabeno, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio);

35 conservantes antimicrobianos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, cloruro de benzetonio, alcohol bencílico, cloruro de cetilpiridinio, clorobutanol, fenol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico y timerosal);

antioxidantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, galato de propilo, ascorbato de sodio, bisulfito de sodio, sulfoxilato de formaldehído de sodio, metabisulfito de sodio);

40 materiales aglutinantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polímeros de bloque, goma natural y sintética, poliácridatos, poliuretanos, siliconas, polisiloxanos y copolímeros de estireno-butadieno);

agentes amortiguadores (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, metafosfato de potasio, fosfato de dipotasio, acetato de sodio, citrato de sodio anhidro y citrato de dihidrato de sodio);

45 agentes de transporte (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, jarabe de acacia, jarabe aromático, elixir aromático, jarabe de cereza, jarabe de cacao, jarabe de naranja, jarabe, aceite de maíz, aceite mineral, aceite de maní, aceite de sésamo, inyecciones bacteriostáticas de cloruro de sodio y agua bacteriostática para inyección);

agentes quelantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, edetato de disodio y ácido edético);

colorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, FD&C Rojo n.º 3, FD&C Rojo n.º 20, FD&C Amarillo n.º 6, FD&C Azul n.º 2, D&C Verde n.º 5, D&C Naranja n.º 5, D&C Rojo n.º 8, caramelo y óxido férrico rojo);

50 agentes de transparentado (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, bentonita);

- agentes emulsionantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, cetomacrogol, alcohol cetílico, monoestearato de glicerilo, lecitina, monooleato de sorbitano, monoestearato de polioxietileno 50);
- agentes de encapsulamiento (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, gelatina y acetato de ftalato de celulosa);
- 5 saborizantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de anís, aceite de canela, cacao, mentol, aceite de naranja, aceite de menta salvaje y vainillina);
- humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glicerol, propilenglicol y sorbitol);
- agentes levigantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral y glicerina);
- 10 aceites (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aceite de araquís, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de maní, aceite de sésamo y aceite vegetal);
- bases de ungüentos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lanolina, ungüentos hidrofílicos, ungüentos de polietilenglicol, vaselina, vaselina hidrofílica, ungüento blanco, ungüento amarillo y ungüento de agua de rosa);
- 15 potenciadores de la penetración (administración transdérmica) (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes monohidroxilados o polihidroxilados, alcoholes mono o polivalentes, alcoholes grasos saturados o no saturados, ésteres grasos saturados o no saturados, ácidos dicarboxílicos saturados o no saturados, aceites esenciales, derivados de fosfatidilo, cefalina, terpenos, amidas, éteres, cetonas y ureas);
- plastificadores (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ftalato de dietilo y glicerol);
- 20 disolventes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, glicerol, isopropanol, aceite mineral, ácido oleico, aceite de maní, agua purificada, agua para inyección, agua estéril para inyección y agua estéril para irrigación);
- agentes endurecedores (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, ceras de ésteres cetílicos, cera microcristalina, parafina, alcohol estearílico, cera blanca y cera amarilla);
- bases para supositorios (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, manteca de cacao y polietilenglicoles (mezclas));
- 25 tensioactivos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cloruro de benzalconio, nonoxinol 10, oxtoxinol 9, polisorbato 80, laurilsulfato de sodio y mono-palmitato de sorbitano);
- agentes de suspensión (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, agar, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, caolín, metilcelulosa, tragacanto y goma Vee);
- 30 agentes edulcorantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aspartame, dextrosa, glicerol, manitol, propilenglicol, sacarina de sodio, sorbitol y sacarosa);
- antiadherentes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio y talco);
- 35 aglutinantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, acacia, ácido algínico, carboximetilcelulosa de sodio, azúcar compresible, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, metilcelulosa, polivinilpirrolidona no reticulada y almidón pregelificado);
- diluyentes para comprimidos y cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, carbonato de sodio, fosfato de sodio, sorbitol y almidón);
- 40 agentes de recubrimiento para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, glucosa líquida, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, acetato de ftalato de celulosa y shellac);
- excipientes para la compresión directa de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, fosfato de calcio dibásico);
- 45 desintegradores para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido algínico, carboximetilcelulosa de calcio, celulosa microcristalina, poloacrilina de potasio, polivinilpirrolidona reticulada, alginato de sodio, glicolato de almidón de sodio y almidón);
- deslizantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, sílice coloidal, almidón de maíz y talco);

lubricantes para comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, ácido esteárico y estearato de zinc);

opacantes para comprimidos/cápsulas (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dióxido de titanio);

5 agentes de acabado de comprimidos (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de carnuba y cera blanca);

agentes espesantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, cera de abeja, alcohol cetílico y parafina);

agentes tonificantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dextrosa y cloruro de sodio);

agentes para incrementar la viscosidad (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, ácido alginico, bentonita, carbómeros, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, alginato de sodio y tragacanto); y

10 agentes humectantes (los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, heptadecaetilen oxietanol, lecitinas, monooleato de sorbitol, monooleato de polioxietilen sorbitol, y estearato de polioxietileno).

Pueden ilustrarse las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención como se indica a continuación:

15 Solución i.v. estéril: Se puede preparar una solución de 5 mg/ml del compuesto deseado de esta invención usando agua estéril para inyección, y puede ajustarse el pH según sea necesario. La solución se diluye para la administración a 1 – 2 mg/ml con dextrosa estéril al 5 % y se administra como una infusión IV sobre un período de 60 minutos aproximadamente.

20 Polvo liofilizado para una administración i.v.: Se puede preparar una preparación estéril con (i) 100 - 1000 mg del compuesto deseado de esta invención como un polvo liofilizado, (ii) citrato de sodio 32- 327 mg/ml, y (iii) 300 – 3000 mg de Dextrano 40. La formulación se reconstituye con solución salina inyectable o dextrosa al 5 % estéril, hasta una concentración de entre 10 y 20 mg/ml, que se diluye aún más con salina o dextrosa al 5 % hasta 0,2 – 0,4 mg/ml, y después es administrada ya sea como un bolo IV o por infusión IV sobre un período de 15 – 60 minutos.

25 Suspensión intramuscular: Se puede preparar la siguiente solución o suspensión para inyección intramuscular: 50 mg/ml del compuesto insoluble en agua deseado de esta invención

5 mg/ml de carboximetilcelulosa de sodio
4 mg/ml de TWEEN 80
9 mg/ml de cloruro de sodio
9 mg/ml de alcohol bencílico

30 Cápsulas de gelatina dura: Se prepara una gran cantidad de cápsulas rellenando cápsulas de gelatina convencionales de dos piezas con 100 mg de principio activo en polvo, 150 mg de lactosa, 50 mg de celulosa y 6 mg de estearato de magnesio cada una.

35 Cápsulas de gelatina blanda: Se prepara una mezcla de principio activo en un aceite digerible, tal como aceite de soja, aceite de semilla de algodón o aceite de oliva, y se la inyecta por medio de una bomba de desplazamiento positivo en gelatina fundida, de modo de formar cápsulas de gelatina blandas que contienen 100 mg de principio activo. Las cápsulas se lavan y secan. El principio activo se puede disolver en una mezcla de polietilenglicol, glicerina y sorbitol para preparar una mezcla medicinal miscible con agua.

40 Comprimidos: Se prepara una gran cantidad de comprimidos empleando procedimientos convencionales, de modo que la unidad de dosificación comprende 100 mg de principio activo, 0,2 mg de dióxido de silicio coloidal, 5 mg de estearato de magnesio, 275 mg de celulosa microcristalina, 11 mg de almidón y 98,8 mg de lactosa. Pueden aplicarse recubrimientos acuosos y no acuosos apropiados para incrementar la palatabilidad, mejorar la elegancia y la estabilidad o demorar la absorción.

45 Comprimidos/cápsulas de liberación inmediata: Son formas de dosificación sólidas orales elaboradas mediante procedimientos convencionales y novedosos. Estas unidades se toman por vía oral sin agua para una disolución y una administración inmediata de la medicación. Se mezcla el principio activo en un líquido que contiene un ingrediente, tal como azúcar, gelatina, pectina y edulcorantes. Estos líquidos se solidifican en comprimidos o cápsulas sólidas mediante técnicas de secado por congelamiento y extracción en estado sólido. Los compuestos de fármaco pueden comprimirse con azúcares y polímeros viscoelásticos y termoelásticos para producir matrices porosas de liberación inmediata que no requieren de agua.

50 **Dosis y administración**

Sobre la base de las técnicas de laboratorio estándar conocidas para evaluar los compuestos de utilidad en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos y trastornos angiogénicos, mediante pruebas de toxicidad estándar y

mediante ensayos farmacológicos estándar para determinar el tratamiento de las condiciones identificadas previamente en mamíferos, y por comparación de estos resultados con los resultados de los medicamentos conocidos que se usan para tratar estas condiciones, la dosificación eficaz de los compuestos de esta invención puede determinarse fácilmente para el tratamiento de cada indicación deseada. La cantidad de principio activo a

5

administrar en el tratamiento de una de estas condiciones puede variar ampliamente de acuerdo con dichas consideraciones, tales como el compuesto particular y la unidad de dosificación empleada, el modo de administración, el período de tratamiento, la edad y el sexo del paciente tratado, y la naturaleza y la extensión de la condición a tratar.

La cantidad total de principio activo que será administrada varía en general en el intervalo entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal por día y preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal por día. Los programas de dosificación clínicamente útiles varían en un intervalo entre una dosificación de una a tres veces por día y una dosificación una vez cada cuatro semanas. Además, el "descanso del fármaco durante el cual un paciente no recibe dosis del fármaco por un período de tiempo determinado, puede ser beneficioso para el balance global entre efecto farmacológico y la capacidad de tolerancia. Una dosificación unitaria puede contener entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 1500 mg de principio activo, y puede ser administrada una o más veces por día o menos que una vez por día. La dosificación diaria promedio para una administración por inyección, incluyendo inyecciones intravenosas, intramusculares, subcutáneas y precursoras, y el uso de técnicas de infusión, será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria rectal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria vaginal promedio será preferentemente de entre 0,01 y 200 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación diaria tópica promedio será preferentemente de entre 0,1 y 200 mg, las dosis se administran entre una y cuatro veces por día. La concentración transdérmica será preferentemente la que se requiere para mantener una dosis diaria entre 0,01 y 200 mg/kg. El régimen de dosificación diaria promedio por inhalación comprenderá preferentemente entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal total.

10

15

20

25

Por supuesto, el régimen de dosificación inicial y continuo específico para cada paciente varía de acuerdo con la naturaleza y severidad de la afección como lo podrá determinar el médico a cargo del paciente, con la actividad del compuesto específico empleado, la edad y condición general del paciente, el tiempo de administración, la ruta de administración, la velocidad de excreción del fármaco, las combinaciones del fármaco y semejantes. El modo de

30

Terapias de combinación

Los compuestos de esta invención se pueden administrar como el único agente farmacéutico o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos adicionales, en la que la combinación no posee efectos adversos inaceptables. Dichos agentes farmacéuticos combinados pueden ser otros agentes con efectos antiproliferativos tal como por ejemplo, para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos y/o agentes para el tratamiento de efectos secundarios indeseados. La presente invención también se relaciona con dichas combinaciones.

35

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados de utilidad con la composición de la invención incluyen pero no se limitan a aquellos compuestos cuyo uso es reconocido en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman y Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (novena edición), editor Molinoff y col., publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora a modo de referencia, en especial los agentes anticancerosos (quimioterapéuticos) definidos anteriormente. La combinación puede ser una combinación no fija o una combinación de dosis fija, según sea el caso.

40

45

Los procedimientos para evaluar una propiedad farmacológica o farmacéutica particular son bien conocidos por los expertos en la materia.

Los experimentos de ensayo de ejemplos descritos en el presente documento sirven para ilustrar la presente invención y la invención no está limitada a los ejemplos dados.

50

Como podrán apreciar los expertos en la materia, la invención no se limita a las realizaciones particulares descritas en el presente documento, sino que abarca todas las modificaciones de dichas realizaciones que están dentro del espíritu y el alcance de la invención, tal como se lo define en las reivindicaciones adjuntas.

En los siguientes ejemplos se ilustra la invención con mayor detalle sin restringirla. De manera análoga, es posible preparar otros compuestos de acuerdo con la invención, cuya preparación no se describe de manera explícita.

55

Los compuestos que se mencionan en los ejemplos y sus sales representan realizaciones preferidas de la invención así como la reivindicación que abarca todas las subcombinaciones de los residuos del compuesto de la fórmula (I) según se desvela en los ejemplos específicos.

La expresión "de acuerdo con" dentro de la sección experimental se utiliza en el sentido de que el procedimiento en cuestión se utilizará en "forma análoga".

Parte experimental

- 5 En la siguiente tabla se indican las abreviaturas usadas en este párrafo y la sección de ejemplos de intermedios y de ejemplos, siempre que no estén explicadas en el cuerpo del texto.

Abreviatura	Significado
ac.	acuoso
alloc	aliloxicarbonilo
boc	t-butoxicarbonilo
a	amplio
IC	ionización química
d	doblete
dd	doblete de dobletes
DAD	detector por arreglo de diodos
DCM	diclorometano
DMF	N,N-dimetilformamida
ELSD	detector de dispersión de luz evaporativa
EtOAc	acetato de etilo
Equiv.	equivalente
IEN	ionización por electroatomización (ES)
HATU	hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (n.º CAS 148893-10-1)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión
CL-EM	Cromatografía líquida – espectrometría de masa
m	multiplete
EM	espectrometría de masas
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butillitio
RMN	espectroscopia de resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm. Los desplazamientos químicos se corrigieron estableciendo la señal de DMSO en 2,50 ppm a menos que se defina de otra manera.
PDA	Arreglo de fotodiodos

(continuación)

Abreviatura	Significado
PoraPak™;	una HPLC columna disponible de Waters
c	cuarteto
t.a. o ta	temperatura ambiente
TR	tiempo de retención (medido con HPLC o UPLC) en minutos
s	singlete
MP	Material de partida
SQD	Detector-cuadrupolo-individual
t	triplete
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra presión

Otras abreviaturas tienen los significados conocidos *per se* por el experto. Los diversos aspectos de la invención que se describen en esta solicitud se ilustran con los siguientes ejemplos que no pretenden limitar la invención en modo alguno.

Descripciones experimentales específicas

Las formas de los picos de RMN en las siguientes descripciones experimentales específicas se indican tal como aparecen en los espectros, no habiéndose considerado los posibles efectos de orden superior. Las reacciones que emplean irradiación con microondas se pueden conducir con un horno de microondas Biotage Initiator®, opcionalmente equipado con una unidad robótica. Los tiempos de reacción informados que emplean calentamiento con microondas deben interpretarse como tiempos de reacción fijos después de alcanzar la temperatura de reacción indicada. Puede ser necesario purificar los compuestos y los intermedios que se producen de acuerdo con los procedimientos de la invención. La purificación de los compuestos orgánicos ha de ser conocida para aquellos versados en la técnica, y puede haber diversas maneras para purificar un mismo compuesto. En algunos casos, puede no ser necesaria una purificación. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cristalización. En algunos casos, las impurezas pueden separarse utilizando un disolvente apropiado. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por cromatografía, particularmente cromatografía en columna instantánea, usando, por ejemplo, cartuchos de gel de sílice preenvasado, por ejemplo, de Separtis, tales como el gel de sílice Isolute® Flash o el gel de sílice Isolute® Flash NH₂, en combinación con un autopurificador Isolera® (Biotage), y eluyentes tales como gradientes de hexano/acetato de etilo o DCM/metanol. En algunos casos, los compuestos pueden purificarse por HPLC preparativa usando, por ejemplo, un autopurificador Waters equipado con un detector con una serie de diodos y/o un espectrómetro de ionización de masa en línea por chorro de electrones, en combinación con una columna de fase inversa preenvasada apropiada, y eluyentes tales como gradientes de agua y acetonitrilo, que pueden contener aditivos, tales como ácido trifluoroacético, ácido fórmico o amoníaco acuoso. En algunos casos, los procedimientos de purificación que se describieron previamente pueden proporcionar aquellos compuestos de la presente invención que poseen una funcionalidad suficientemente básica o ácida en la forma de una sal, tal como, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente básico, por ejemplo una sal trifluoroacetato o formiato o, en el caso de un compuesto de la presente invención que sea suficientemente ácido, por ejemplo una sal de amonio. Una sal de este tipo se puede transformar en la forma de su base libre o de su ácido libre, respectivamente, utilizando diversos procedimientos conocidos por el experto en la materia o se pueden usar como sales en los posteriores ensayos biológicos. Se podrá comprender que la forma específica (por ejemplo, la sal, la base libre, etc.) de un compuesto de la presente invención aislado como se describe en el presente documento no es necesariamente la única forma en la cual se puede emplear dicho compuesto en un ensayo biológico con el fin de cuantificar la actividad biológica específica.

El porcentaje de los rendimientos informado en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó a la cantidad molar más baja. Los líquidos y las soluciones sensibles al aire y a la humedad fueron transferidos mediante una jeringa o cánula y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de diafragmas de goma. Se usaron reactivos y disolventes de grado comercial, sin purificaciones adicionales. El término "se concentró al vacío" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi a una presión mínima de aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se informan sin corregir en grados Celsius (°C).

Con el fin de comprender mejor esta invención, se ofrecen los siguientes ejemplos. Estos ejemplos solamente sirven fines ilustrativos y no deben considerarse como limitativos del alcance de la invención en modo alguno. Todas las publicaciones mencionadas se incorporan por completo en el presente documento a modo de referencia.

Condiciones de CL-EM analíticas

- 5 Los datos de CL-EM indicados en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren (a menos que se indique lo contrario) a las siguientes condiciones:

Sistema:	Waters Acquity UPCL-EM: Inyector de disolvente binario, inyector/organizador de muestras, controlador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001 o ZQ4000
Columna:	Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm
Disolvente:	A1 = agua + 0,1 % vol. de ácido fórmico (99 %) A2 = agua + 0,2 % vol. de amoníaco (32 %)
	B1 = acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min, 1-99 % de B; 1,6-2,0 min, 99 % de B
Flujo:	0,8 ml/min
Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	DAD, intervalo de barrido 210-400 nm -> Tabla Picos
	ELSD
Procedimientos:	EM IEN+, IEN-Switch -> son posibles diversos rangos de barrido (Encabezado de Informe) Procedimiento 1: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_100_1000.flp Procedimiento 2: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000.flp Procedimiento 3: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_2000.flp Procedimiento 4: A1 + B1 = C:\MassLynx\Mass_160_1000_BasicReport.flp Procedimiento 5: A2 + B1 = C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_100_1000.flp Procedimiento 6: A2 + B1 = C:\MassLynx\NH ₃ _Mass_160_1000_BasicReport.flp

Condiciones de HPLC preparativa

- 10 La "purificación por HPLC preparativa" en las posteriores descripciones experimentales específicas se refiere a las siguientes condiciones (a menos que se indique lo contrario):

Datos analíticos (pre- y post analíticos: Procedimiento B):

Sistema:	Waters Acquity UPCL-EM: Inyector de disolvente binario, inyector/organizador de muestras, controlador de columna, PDA, ELSD, SQD 3001
Columna:	Acquity BEH C18 1,7 50x2,1 mm
Disolvente:	A = agua + 0,1 % vol. de ácido fórmico (99 %)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0-1,6 min, 1-99 % de B; 1,6-2,0 min, 99 % de B
Flujo:	0,8 ml/min

(continuación)

Temperatura:	60 °C
Inyección:	2,0 µl
Detección:	DAD, intervalo de barrido 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z
	ELSD
Procedimientos:	Purify_pre.flp Purify_post.flp

Preparación:

Sistema:	Sistema de purificación automática Waters: Bomba 2545, Inyector de Muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3001
Columna:	XBrigde C18 5 µm 100x30 mm
Disolvente:	A = agua + 0,1 % vol. de ácido fórmico (99 %)
	B = Acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min, 1 % de B; 1-8 min, 1-99 % de B; 8-10 min, 99 % de B
Flujo:	50 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	máx. 250 mg /2,5 ml de dimetilsulfóxido o DMF
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	DAD, intervalo de barrido 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

5 **Condiciones de HPLC quiral**

Si no se especifica lo contrario, los datos de HPLC quiral indicados en las siguientes descripciones experimentales específicas se refieren a las siguientes condiciones:

Valores analíticos:

Sistema:	Dionex: Bomba 680, ASI 100, Waters: Detector UV 2487
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 150x4,6 mm
Disolvente:	hexano /etanol 80:20 + 0,1 % de dietilamina
Flujo:	1,0 ml/min
Temperatura:	25 °C
Solución:	1,0 mg/ml de etanol/metanol 1:1
Inyección:	5,0 µl
Detección:	UV 280 nm

Preparación:

Sistema:	Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC, ESA: Corona
Columna:	Chiralpak IC 5 µm 250x30 mm
Disolvente:	hexano /etanol 80:20 + 0,1 % de dietilamina
Flujo:	40 ml/min
Temperatura:	TA
Solución:	660 mg /5,6 ml de etanol
Inyección:	8 x 0,7 ml
Detección:	UV 280 nm

Condiciones de cromatografía en columna ultrarrápida

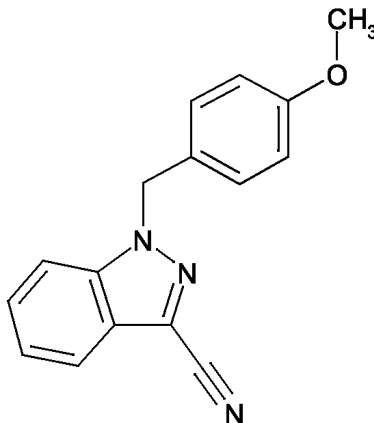
- 5 La "purificación por cromatografía en columna (ultrarrápida)" indicada en las siguientes descripciones experimentales específicas se refiere al uso de los sistemas de purificación Biotage Isolera. Por consultas sobre las especificaciones técnicas véase el "catálogo de producto Biotage" en www.biotage.com.

Determinación de las condiciones de rotación óptica

Las rotaciones ópticas se midieron en sulfóxido de dimetilo, a 589 nm de longitud de onda, 20 °C, a una concentración de 1,0000 g/100 ml, tiempo de integración de 10 s, espesor de película 100,00 mm.

10 Ejemplos**Intermediarios de Síntesis****Intermediario 1-1-1**

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-3-carbonitrilo



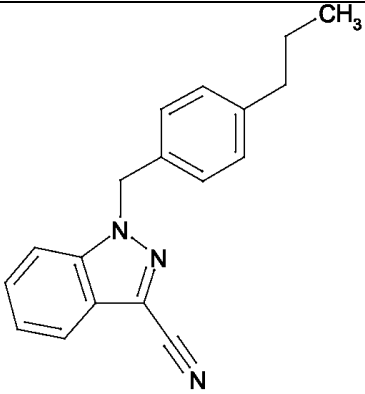
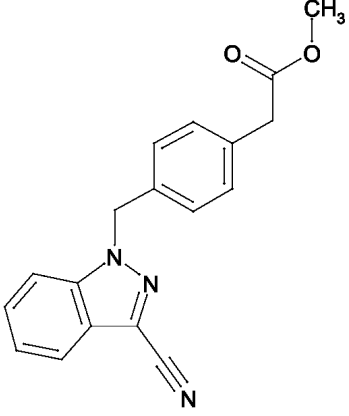
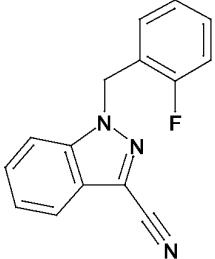
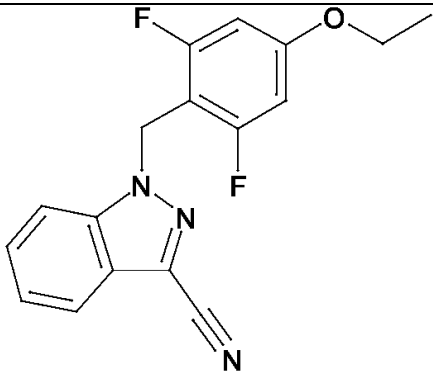
- 15 Se disolvieron 6,47 g de 1*H*-indazol-3-carbonitrilo (45,2 mmol, 1 equiv.) en 65 ml de DMF seca. Se añadieron 10 g de 1-(bromometil)-4-metoxibenceno (49,7 mmol, 1,1 equiv.) y 17,7 g de carbonato de cesio (54,2 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se repartió entre agua y *tert*-butil metil éter. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con *tert*-butil metil éter. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La cristalización desde metanol proporcionó 9,25 g (35,1 mmol, 77,7 %) del compuesto diana analíticamente puro.

20 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]= 3,64 - 3,71 (s, 3 H), 5,70 (s, 2 H) 6,81 - 6,89 (m, 2 H), 7,22 - 7,29 (m, 2 H), 7,38 (ddd, 1 H), 7,55 (ddd, 1 H), 7,85 (dt, 1 H) 7,97 (dt, 1 H)

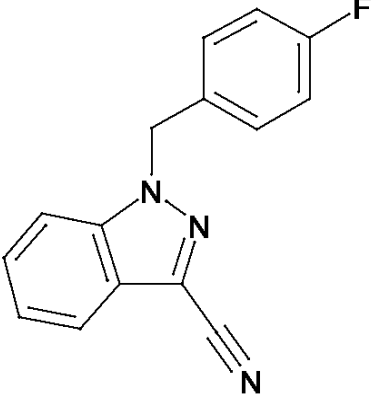
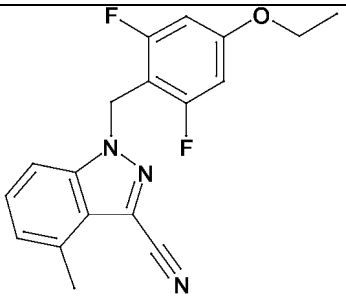
CL-EM:

- 25 tiempo de retención: 1,27 min
EM ES⁺: 264,31 [M+H]⁺

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida disponibles en el mercado respectivos:

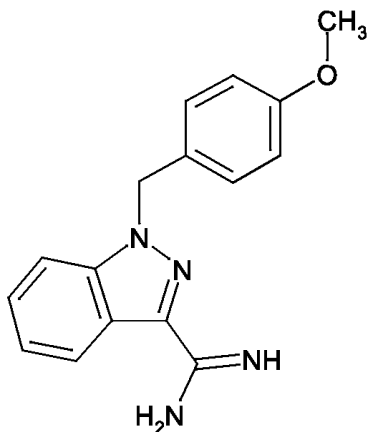
1-1-2		1-(4-propilbencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-carbonitrilo	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,75 - 0,86 (m, 3H), 1,41 - 1,56 (m, 2H), 2,41 - 2,51 (t, 2H), 5,74 (s, 2H), 7,08 - 7,13 (d, 2H), 7,16 - 7,22 (d, 2H), 7,38 (ddd, 1H), 7,55 (ddd, 1H), 7,85 (dt, 1H), 7,92 - 7,98 (dt, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,50 min EM ES⁺: 276,0 [M+H]⁺ Procedimiento B
1-1-3		{4-[(3-ciano-1 <i>H</i> -indazol-1-il)metil]fenil}acetato de metilo	RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,58 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 7,21 - 7,25 (m, 2H), 7,25 - 7,29 (m, 2H), 7,43 (td, 1H), 7,59 (ddd, 1H), 7,89 - 7,92 (m, 1H), 8,00 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,24 min EM ES⁺: 306,0 [M+H]⁺ Procedimiento B
1-1-4		1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-carbonitrilo	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,84 (s, 2H), 7,11 - 7,45 (m, 5H), 7,58 (ddd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,96 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,29 min EM ES⁺: 251,9 [M+H]⁺ Procedimiento B
1-1-5		1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-carbonitrilo	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 4,01 (c, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 7,34 - 7,47 (m, 1H), 7,56 - 7,67 (m, 1H), 7,80 - 7,88 (m, 1H), 7,91 - 8,01 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,44 min EM ES⁺: 314,2 [M+H]⁺

(continuación)

1-1-6		1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-carbonitrilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,79 (s, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,31 - 7,43 (m, 3H), 7,56 (ddd, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,98 (d, 1H).
1-1-7		1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-carbonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,64 (s, 3H), 4,01 (c, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,46 (dd, 1H), 7,74 (d, 1H).

Intermediario 1-2-1

Preparación de 1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-carboximidamida



5

Se suspendieron 9,25 g de 1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-carbonitrilo (1-1-1, 35,1 mmol, 1 equiv.) en 128 ml de metanol seco en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 0,949 g (17,6 mmol, 0,5 equiv.) de metanolato de sodio. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. A la mezcla resultante se añadieron 2,82 g (52,7 mmol, 1,5 equiv.) de cloruro de amonio y 1,0 ml (17,6 mmol, 0,5 equiv.) de ácido acético 100 % y se agitó durante 5 horas a 50 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se concentró al vacío. El residuo se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano/isopropanol 4:1. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 6,45 g (23 mmol, 65,5 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ [ppm]= 3,62 - 3,70 (s, 3 H), 5,57 (s, 2 H), 6,37 (s ancho, 3 H), 6,78 - 6,88 (m, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 3 H), 7,35 (ddd, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H)

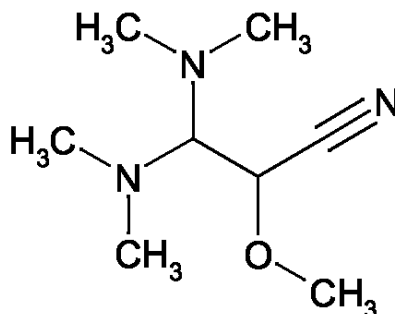
CL-EM:

tiempo de retención: 0,75 min

EM ES⁺: 281,34 [M+H]⁺

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

1-2-2 MP = 1-1-2		1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-carboximidamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,80 (t, 3H), 1,38 - 1,56 (m, 2H), 2,41 - 2,49 (t, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,41 (s ancho, 3H), 7,04 - 7,19 (m, 5H), 7,36 (ddd, 1H), 7,67 (d, 1H), 8,28 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,94 min EM ES ⁺ : 293,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
1-2-3 MP = 1-1-4		1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,72 (s, 2H), 6,73 (s ancho, 3H), 7,01 - 7,13 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 7,27 - 7,36 (m, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,69 (d, 1H), 8,27 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,75 min EM ES ⁺ : 268,9 [M+H] ⁺ Procedimiento B
1-2-4 MP = 1-1-5		clorhidrato de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida (1:1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 4,01 (c, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,70 - 6,76 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,52 - 7,63 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 9,26 (s ancho, 3H). CL-EM: tiempo de retención: 0,87 min EM ES ⁺ : 332,2 [M+H] ⁺
1-2-5 MP = 1-1-6		clorhidrato de 1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida (1:1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,81 (s, 2H), 7,10 - 7,17 (m, 2H), 7,35 - 7,42 (m, 3H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 9,34 (s ancho, 3H). CL-EM: tiempo de retención: 0,71 min EM ES ⁺ : 269,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
1-2-6 MP = 1-1-7		clorhidrato de 1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-carboximidamida (1:1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,49 (s, 3H), 3,99 (c, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,69 - 6,79 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,77 (s ancho, 3H). CL-EM (Procedimiento 1): tiempo de retención: 0,93 min EM ES ⁺ : 345,0 [M+H] ⁺

Intermediario 1-3-1 Preparación de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo

Se agitaron 360,4 g de 1-*tert*-butoxi-*N,N,N',N'*-tetrametilmetanediamina (reactivo de Brederick) (2068 mmol, 1 equiv.) y 150,0 g de metoxiacetonitrilo (2068 mmol, 1 equiv.) durante 18 horas a 80 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por destilación al vacío para producir 117 g (687 mmol, 33,0 %) del compuesto diana analíticamente puro como un líquido amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,23 (s, 6H), 2,29 (s, 6H), 3,23 (d, 1H), 3,36 - 3,41 (s, 3H), 4,73 (d, 1H).

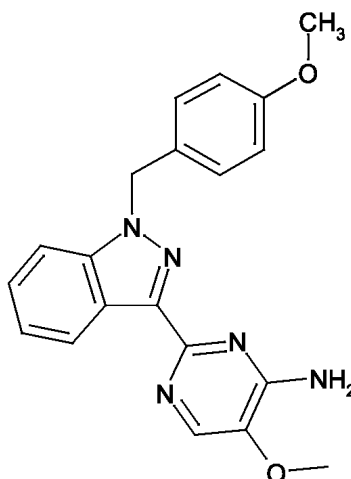
CL-EM:

tiempo de retención: 0,79 min

EM ES⁺: 172,09 [M+H]⁺

Intermediario 1-4-1

Preparación de 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-3-il]pirimidin-4-amina



Se disolvieron 6,45 g de 1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-3-carboximidamida (23,0 mmol, 1 equiv.), 5,40 g de 3,3-bis(dimetilamino)-2-metoxipropanonitrilo (1-2-1, 31,5 mmol, 1,37 equiv.) y 0,455 ml de piperidina (4,60 mmol, 0,2 equiv.) en 82,7 ml de 3-metilbutan-1-ol seco, se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a 100 °C durante 3 días. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas hasta ocurrir la cristalización. La suspensión resultante se retiró por filtración. Los cristales se lavaron con metanol frío y se secó al vacío a 50 °C. La cristalización se repitió dos veces con metanol frío para obtener otras dos tortas de filtro y un rendimiento combinado de 6,87 g (19 mmol, 82,5 %) del compuesto diana analíticamente puro.

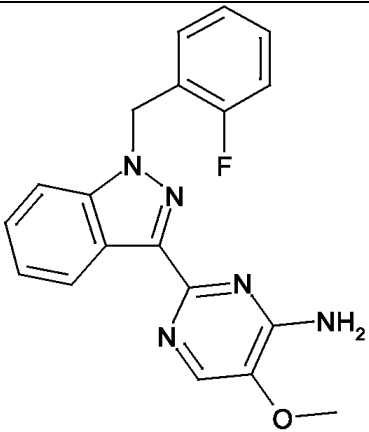
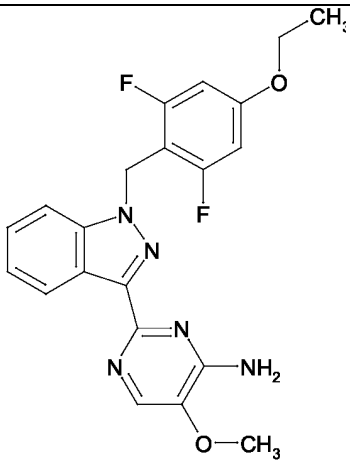
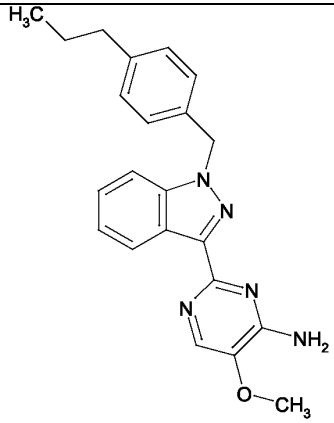
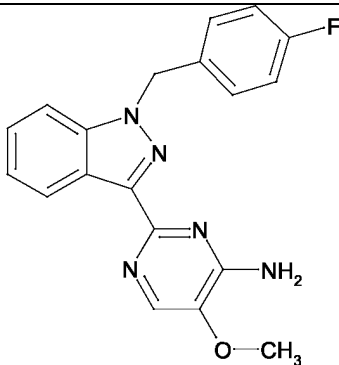
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,62 - 3,69 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,59 (s, 2H), 6,78 - 6,90 (m, 4H), 7,11 - 7,23 (m, 3H), 7,35 (ddd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,53 (d, 1H).

CL-EM: Procedimiento B

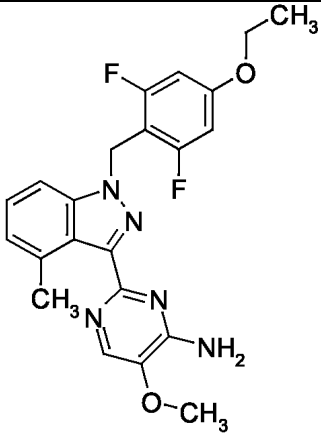
tiempo de retención: 0,87 min

EM ES⁺: 362,0 [M+H]⁺

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

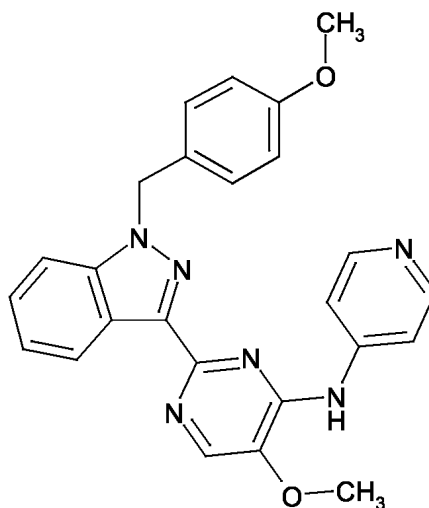
1-4-2 MP = 1-2-3		2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-5-metoxipirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,85 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 6,85 (s ancho, 2H), 7,01 - 7,13 (m, 2H), 7,15 - 7,24 (m, 2H), 7,27 - 7,42 (m, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,55 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,88 min EM ES ⁺ : 350,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
1-4-3 MP = 1-2-4		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,96 - 4,05 (m, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,77 - 6,86 (s ancho, 2H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,40 (ddd, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,52 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 412,2 [M+H] ⁺
1-4-4 MP = 1-2-2		5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,80 (t, 3H), 1,40 - 1,54 (m, 2H), 2,42 - 2,46 (t, 2H), 3,85 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 6,83 (s ancho, 2H), 7,06 - 7,20 (m, 5H), 7,35 (ddd, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,54 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,06 min EM ES ⁺ : 374,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
1-4-5 MP = 1-2-5		2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,85 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 6,84 (s ancho, 2H), 7,06 - 7,21 (m, 3H), 7,23 - 7,31 (m, 2H), 7,36 (td, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,54 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,87 min EM ES ⁺ : 350,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

1-4-6 MP = 1-2-6		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,52 (s, 2H), 6,63 - 6,74 (m, 2H), 6,78 (a s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,90 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,32 min EM ES+: 427,08 [M+H] ⁺
------------------------	---	--	--

Intermediario 1-5-1

Preparación de 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

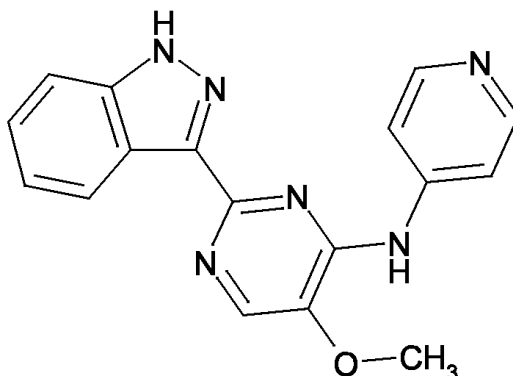


5 Se suspendieron 205 mg de 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina (1-4-1, 0,568 mmol, 1 equiv.), 121,6 mg de clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (0,625 mmol, 1,1 equiv.), 136,5 mg de 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,42 mmol, 2,5 equiv.), 106,2 mg de 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (0,171 mmol, 0,3 equiv.) y 52,0 mg de (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (0,057 mmol, 0,1 equiv.) en 3 ml de DMF seca en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante dos días a 100 °C. Se añadieron 122 mg de clorhidrato de 4-bromopiridina (1:1) (0,625 mmol, 1,1 equiv.), 137 mg de 2-metilpropan-2-olato de sodio (1,42 mmol, 2,5 equiv.), 106 mg de 1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (0,171 mmol, 0,3 equiv.) y 52,0 mg de (1E,4E)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona-paladio (3:2) (0,057 mmol, 0,1 equiv.) y se agitó durante otras 24 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 10 ml de diclorometano y se retiró por filtración. El material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 126 mg (0,23 mmol, 81 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,44 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,31 - 8,46 (m, 4H), 9,42 (s, 1H).
 CL-EM:

20 tiempo de retención: 0,95 min
 EM ES⁺: 439,31 [M+H]⁺

Procedimiento B

Intermediario 1-6-1Preparación de 2-(1*H*-indazol-3-il)-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

Se suspendieron 13,4 g de 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1-5-1, 30,6 mmol, 1 equiv.) en 121 ml de 1,2-dicloroetano. Se añadieron 71 ml de ácido trifluoroacético (918 mmol, 30 equiv.) gota a gota, seguidos por 27 ml de ácido trifluorometansulfónico (306 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se agitó durante tres días en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta + 3 °C, y después se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M hasta pH = 12. La suspensión de color pardo resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente y después el precipitado se retiró por filtración y se secó al vacío a 70 °C para producir 9,74 g (27,7 mmol, 90,3 %) del compuesto diana analíticamente puro en forma de un sólido de color pardo claro.

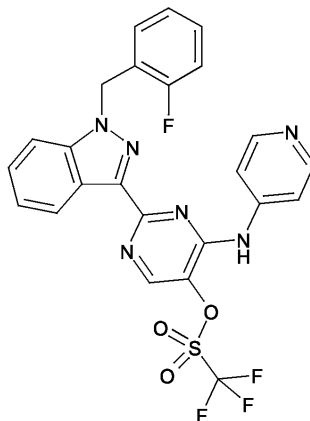
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 4,02 (s, 3H), 7,11 - 7,26 (m, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,32 - 8,53 (m, 4H), 9,39 (s, 1H), 13,39 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,68 min

EM ES⁺: 319,0 [M+H]⁺

Procedimiento B

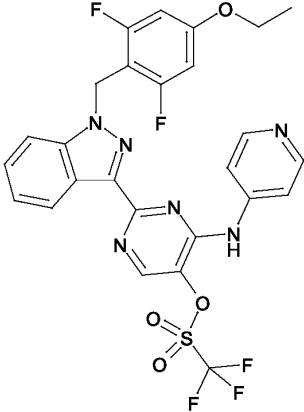
Intermediario 1-7-1Preparación de trifluorometansulfonato de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ilo

Se suspendieron 120 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-3, 0,291 mmol, 1 equiv.) en 1,9 ml de diclorometano seco y se añadieron 0,059 ml de piridina (0,73 mmol, 2,5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se enfrió con un baño de hielo hasta +3 °C y se añadieron 0,061 ml de anhídrido trifluorometansulfónico (0,364 mmol, 1,25 equiv.) gota a gota. Al completarse la adición, el baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo con un baño de hielo y se añadieron 0,059 ml de piridina (0,727 mmol, 2,5 equiv.) y 0,061 ml de anhídrido trifluorometansulfónico (0,364 mmol, 1,25 equiv.) y se agitó durante 3 horas. Este procedimiento se repitió y se agitó durante otras 24 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración a través de una columna de sílice corta y se diluyó con diclorometano. El material filtrado se concentró al vacío. El residuo líquido se disolvió con tolueno y de nuevo se concentró al vacío. Rendimiento = 106,1 mg con 37 % de pureza (0,07 mmol, 24,78 %)

CL-EM:

tiempo de retención: 1,18 min
EM ES⁺: 545,08 [M+H]⁺

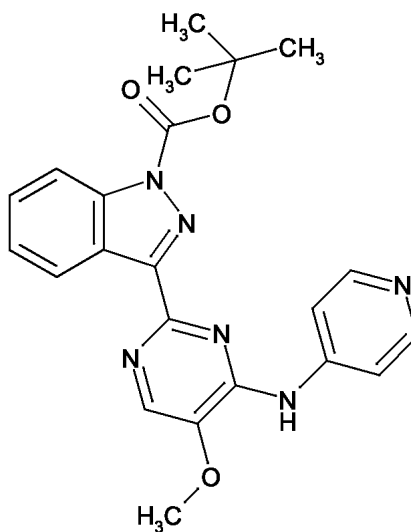
El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

1-7-2 MP = 3-1		trifluorometansulfonat o de 2-[1-(4-etoxi-2,6- difluorobencil)-1H- indazol-3-il]-4-(piridin- 4-ilamino)pirimidin-5- ilo (RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,20 - 1,30 (m, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,68 - 5,78 (m, 2H), 6,78 (d, 2H), 7,26 - 7,36 (m, 1H), 7,52 (t, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,30 - 8,45 (m, 3H), 8,66 (d, 2H), 9,05 (s, 1H), 11,15 - 11,43 (m, 1H).) CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 475,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
----------------------	---	--

5

Intermediario 1-8-1

Preparación de 3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



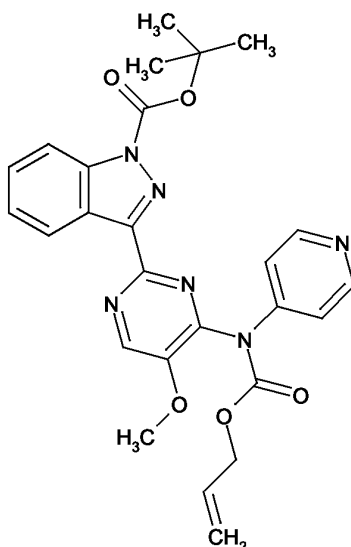
10 Se disolvieron 100 mg de [2-(1H-Indazol-3-il)-5-metoxi-pirimidin-4-il]-piridin-4-il-amina (1-6-1, 0,314 mmol, 1 equiv.) en 2 ml de acetonitrilo y 0,131 ml de trietilamina (0,942 mmol, 3 equiv.). Se añadieron 3,83 mg de 4-dimetilaminopiridina (0,031 mmol, 0,1 equiv.) y 89,1 mg de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,408 mmol, 1,3 equiv.) disuelto en 0,5 ml de acetonitrilo. La solución se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión resultante se retiró por filtración y la torta de filtrado se lavó con acetonitrilo para producir 100 mg (0,24 mmol, 76,1 %) del compuesto diana analíticamente puro.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,68 (s ancho, 9H), 4,05 (s ancho, 3H), 7,43 (s ancho, 1H), 7,62 (s ancho, 1H), 8,18 (s ancho, 3H), 8,33 - 8,45 (m, 3H), 8,57 (d, 1H), 9,53 (s ancho, 1H).
CL-EM:

tiempo de retención: 0,97 min
EM ES⁺: 419,1 [M+H]⁺

20 Intermediario 1-9-1

Preparación de 3-(5-metoxi-4-(((prop-2-en-1-ilo)carbonil)(piridin-4-il)amino)pirimidin-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se suspendieron 96,3 mg de 3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1-8-1, 0,23 mmol, 1 equiv.) en 7 ml de piridina. Se añadieron 27,7 mg de carbonoclorhidrato de prop-2-en-1-ilo (0,23 mmol, 1 equiv.) y se agitó durante dos horas a temperatura ambiente. Se añadieron 27,7 mg de carbonoclorhidrato de prop-2-en-1-ilo (0,23 mmol, 1 equiv.) de nuevo dos veces y se agitó la primera vez durante 24 horas y la segunda vez durante tres días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y se acidificó con solución acuosa de cloruro de hidrógeno 1 M. Esta fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/metanol 0-50 %) dio 50,8 mg (0,09 mmol, 39,97 %) del compuesto diana analíticamente puro.

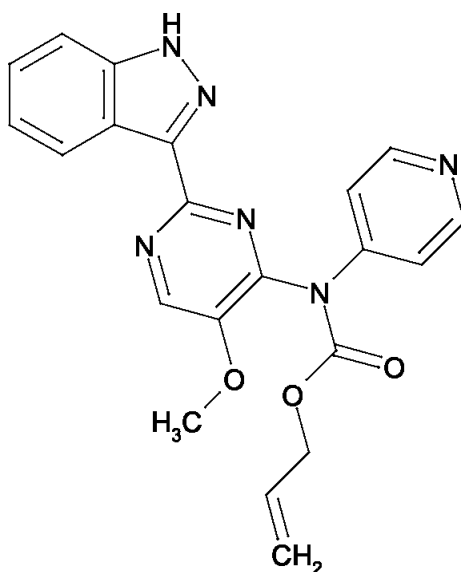
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,74 (s, 9H), 4,01 (s, 3H), 4,71 (d, 2H), 5,14 - 5,29 (m, 2H), 5,76 - 5,95 (m, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 2H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 1H), 8,25 (t, 2H), 8,50 - 8,61 (m, 2H), 8,71 (s, 1H)

CL-EM:

tiempo de retención: 1,21 min
EM ES⁺: 503,3 [M+H]⁺

Intermediario 1-10-1

Preparación de [2-(1H-indazol-3-il)-5-metoxipirimidin-4-il]piridin-4-ilcarbamato de prop-2-en-1-ilo



Se suspendieron 1,22 g de 3-(5-metoxi-4-[(prop-2-en-1-ilo)carbonil]piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (1-9-1, 2,43 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano. Se añadieron 2,43 ml de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (9,711 mmol, 4 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. Se añadieron 2,43 ml de ácido clorhídrico 4 M en 1,4-dioxano (9,711 mmol, 4 equiv.) gota a gota de nuevo

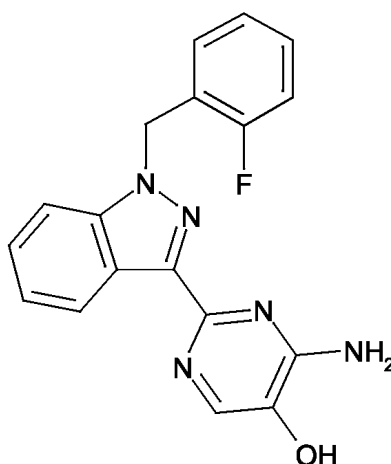
y se agitó durante otras dos horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se extrajo con solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/metanol al 0-25 %) proporcionó 877 mg

- 5 (1,96 mmol, 80,8 %) del compuesto diana analíticamente puro.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 4,71 - 4,81 (m, 2H), 5,12 - 5,23 (m, 2H), 5,79 - 5,93 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,33 - 7,41 (m, 1H), 7,54 - 7,62 (m, 1H), 7,82 - 7,91 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 1H), 8,71 - 8,79 (m, 2H), 9,09 (s, 1H)
 CL-EM:

- 10 tiempo de retención: 0,84 min
 EM ES $^+$: 403,3 [M+H] $^+$

Intermediario 1-11-1

Preparación de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol

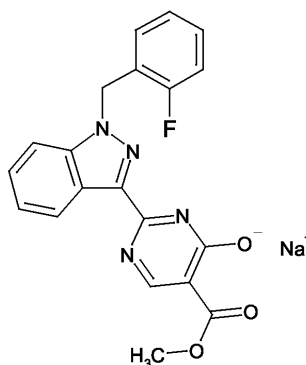


- 15 Se suspendieron 558 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina (1-4-2, 1,60 mmol, 1 equiv.) en 10 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Se añadieron 623 mg de sulfuro de sodio (7,99 mmol, 5 equiv.) y se agitó durante una hora a 140 °C. La mezcla de reacción se extrajo con solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo de nuevo dos veces con acetato de etilo. La capa acuosa dio un precipitado, que se retiró por filtración y se purificó primero mediante cromatografía ultrarrápida
- 20 (hexano/diclorometano/metanol), seguida por purificación por HPLC. Esto proporcionó 23,4 mg (0,07 mmol, 4,37 %) del compuesto diana analíticamente puro.
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 5,68 - 5,74 (s, 2H), 6,61 - 6,67 (d, 1H), 7,01 - 7,13 (m, 2H), 7,14 - 7,23 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (t, 1H), 7,64 - 7,71 (d, 1H), 7,74 - 7,80 (s, 1H), 8,51 - 8,56 (d, 1H), 9,74 - 9,87 (s, 1H).
 25 CL-EM:

tiempo de retención: 0,92 min
 EM ES $^+$: 336,1 [M+H] $^+$

Intermediario 1-12-1

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(metoxicarbonil)pirimidin-4-olato de sodio



Se agitaron 2,5 g de clorhidrato de 1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-carboximidamida (1:1) (1-2-3 x HCl, 8,20 mmol, 1 equiv.), 1,43 g de (metoximetiliden)propanodioato de dimetilo (8,20 mmol, 1 equiv.) y 50 ml de metanol y 443 mg de metanolato de sodio en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C de temperatura de baño durante 24 horas. La solución amarillenta transparente se tornó una suspensión que se retiró por filtración. Los cristales se lavaron con metanol frío para producir 1,64 g (4,1 mmol, 50 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,67 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 7,05 - 7,36 (m, 5H), 7,42 (ddd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,44 - 8,55 (m, 2H).

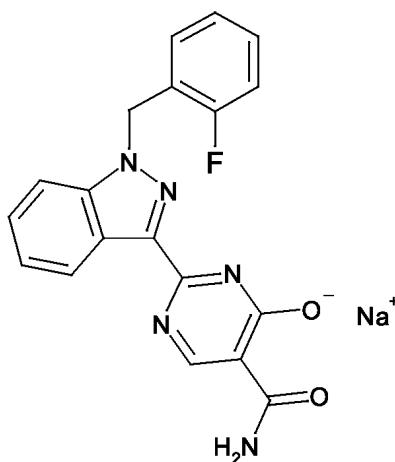
CL-EM:

tiempo de retención: 1,16 min

EM ES⁺: 379,1 [M+H]⁺

Intermediario 1-13-1

Preparación de 5-carbamoil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-olato de sodio



Se disolvieron 100 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(metoxycarbonil)pirimidin-4-olato de sodio (1-12-1, 0,25 mmol, 1 equiv.) en 26,8 ml de amoníaco en metanol 7 N (187 mmol, 750 equiv.) y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 60 °C de temperatura de baño durante 24 horas, después a 65 °C de temperatura de baño durante seis horas y otras 24 horas a 70 °C de temperatura de baño. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 96 mg (0,22 mmol, 89,8 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,82 (s, 2H), 7,07 - 7,26 (m, 3H), 7,27 - 7,42 (m, 3H), 7,47 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,47 (d, 1H), 8,58 (s ancho, 1H), 9,07 - 9,32 (m, 1H).

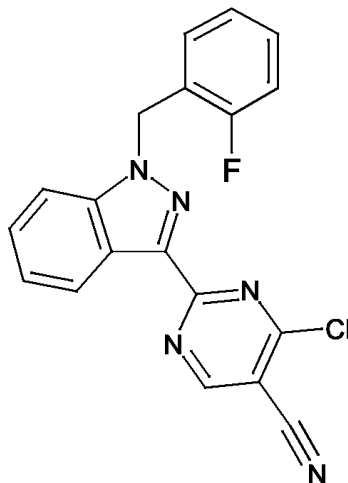
CL-EM:

tiempo de retención: 1,10 min

EM ES⁺: 364,12 [M+H]⁺

Intermediario 1-14-1

Preparación de 4-cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-carbonitrilo



Se suspendieron 88 mg de 5-carbamoil-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-olato de sodio (1-13-1, 0,228 mmol, 1 equiv.) en 0,915 ml de tricloruro fosfórico (9,82 mmol, 43 equiv.) y 69 µl de N,N-dietilanilina (0,457 mmol, 2 equiv.). La suspensión se agitó a 90 °C de temperatura de baño durante 24 horas y después se dejó caer gota a gota sobre una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio enfriada con hielo. La suspensión

resultante se retiró por filtración y se secó al vacío para producir 82 mg (0,21 mmol, 93,77 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,87 - 5,91 (m, 2H), 7,08 - 7,26 (m, 3H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,53 (td, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

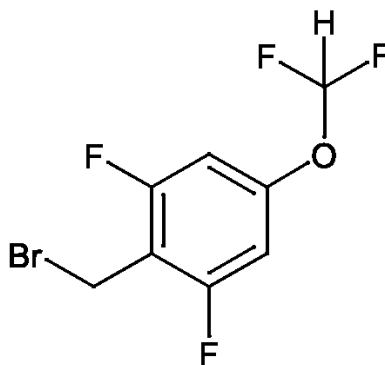
CL-EM: Procedimiento B

tiempo de retención: 1,38 min

EM ES⁺: 364,0 [M+H]⁺

Intermediario 1-15-1

Preparación de 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)-1,3-difluorobenceno



Paso 1: [4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]metanol

Se disolvieron 1 g de 3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenol (6,245 mmol, 1 equiv.) en 16 ml de DMF. Se añadieron 1,047 g de cloro(difluoro)acetato de sodio (6,87 mmol, 1,1 equiv.), 2,442 g de carbonato de cesio (7,494 mmol, 1,2 equiv.) y 400 µl de agua. La mezcla se agitó a 100 °C de temperatura de baño durante 2 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 763,3 mg (3,63 mmol, 58,2 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,42 (d, 2H), 5,21 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,09 - 7,50 (t, 1H).

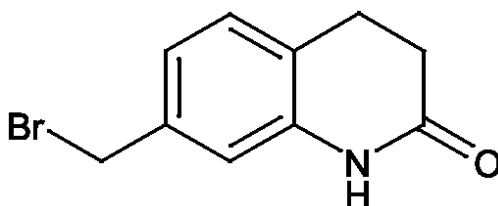
Paso 2: 2-(bromometil)-5-(difluorometoxi)-1,3-difluorobenceno

Se disolvieron 0,76 g de [4-(difluorometoxi)-2,6-difluorofenil]metanol (3,62 mmol, 1 equiv.) en 1,72 ml de bromuro de hidrógeno en ácido acético glacial al 33 % (9,97 mmol, 2,75 equiv.) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 25 ml de éter dietílico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a 80 ml de solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y se agitó de nuevo a temperatura ambiente durante 15 min. La fase acuosa separada se extrajo dos veces con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío para producir 991 mg (3,56 mmol, 98,4 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,60 (s, 2H), 7,08 - 7,14 (d, 2H), 7,08 - 7,59 (t, 1H).

Intermediario 1-16-1

Preparación de 7-bromometil-3,4-dihidro-1H-quinolin-2(1H)-ona



Se disolvieron 500 mg de 7-(hidroximetil)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (2,82 mmol, 1 equiv.) en 1,77 ml de bromuro

de hidrógeno en ácido acético glacial al 33 % (31,0 mmol, 11 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano/isopropanol 4+1. La capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol 4+1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un

filtro de silicona y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 175 mg (0,66 mmol, 23,3 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,40 (dd, 2H), 2,82 (t, 2H), 4,60 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,91 min

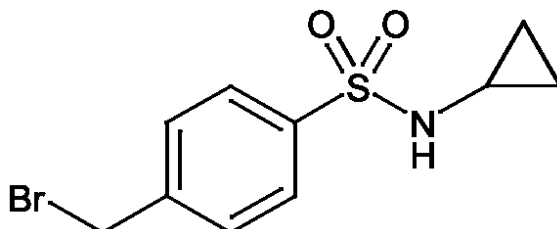
EM ES⁺: 240,2 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

1-16-2 MP = 1-18-1		2-(bromometil)-1,3-difluoro-5-propoxibenceno	
1-16-3 MP = 1-18-2		2-(bromometil)-1,3-difluoro-5-(2-metoxietoxi)benceno	

Intermediario 1-17-1

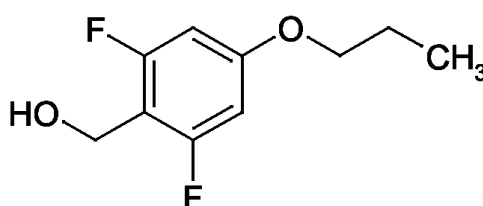
Preparación de 4-(bromometil)-N-ciclopropilbencensulfonamida



Se disolvieron 5 g de cloruro de 4-(bromometil)bencensulfonilo (18,6 mmol, 1 equiv.) en atmósfera de argón en 82,5 ml de diclorometano y se enfrió a -10 °C de temperatura interna. Se añadió una solución de 1,29 ml de ciclopropanamina (18,6 mmol, 1 equiv.) y 2,59 ml de trietilamina (18,6 mmol, 1 equiv.) en 82,5 ml de diclorometano gota a gota a -10 °C de temperatura interna y se agitó a esta temperatura durante una hora. La mezcla de reacción se lavó una vez con solución acuosa de ácido 1 M y dos veces con agua destilada. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto contenía una mezcla de sustituyentes bromometilo y clorometilo.

Intermediario 1-18-1

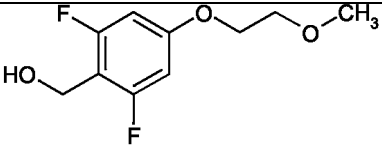
Preparación de (2,6-difluoro-4-propoxifenil)metanol



Se disolvieron 200 mg de 3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenol (1,25 mmol, 1,0 equiv.) y 184 mg 1-bromopropano (1,50 mmol, 1,2 equiv.) en 17 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 863 mg de potasio (6,25 mmol, 5,0 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante la noche. La mezcla de reacción se separó entre agua y acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío para producir 283 mg (1,19 mmol, 95 %) del producto en bruto el cual se usó sin purificación adicional.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,92 (t, 3H), 1,54 - 1,78 (m, 2H), 3,90 (t, 2H), 4,36 (s, 2H), 5,06 (s ancho, 1H), 6,53 - 6,79 (m, 2H).

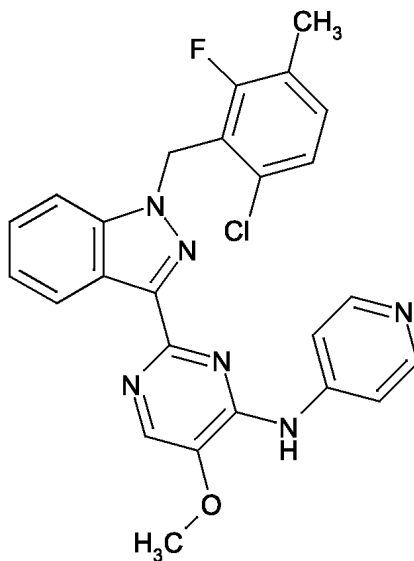
El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de (2-brometil)-metiléter y 3,5-difluoro-4-(hidroximetil)fenol disponibles en el mercado:

1-18-2		[2,6-difluoro-4-(2-metoxietoxi)fenil]metanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,25 (s, 3H), 3,50 - 3,65 (m, 2H), 3,99 - 4,14 (m, 2H), 4,37 (s ancho, 2H), 5,07 (s ancho, 1H), 6,52 - 6,75 (m, 2H)
--------	---	--	--

EJEMPLOS DE COMPUESTOS

Ejemplo 2-1-1

Preparación de 2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se suspendieron 80 mg de 2-(1H-indazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1-6-1, 0,251 mmol, 1. equiv.) en tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 30,2 mg de hidruro de sodio (60 % de pureza) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después se añadieron 59,7 mg de 2-(bromometil)-1-cloro-3-fluoro-4-metilbenceno. La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 29 mg (0,06 mmol, 24,1 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,19 (d, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,80 (d, 2H), 7,17 - 7,37 (m, 3H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,13 - 8,22 (m, 2H), 8,29 - 8,40 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,01 min

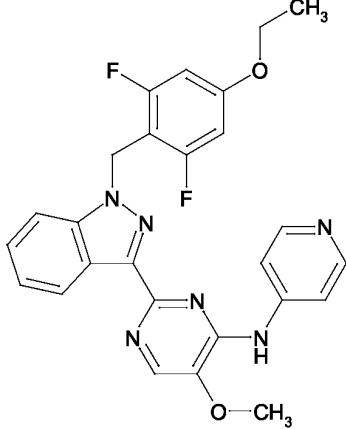
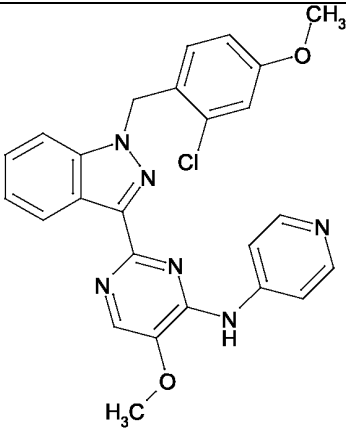
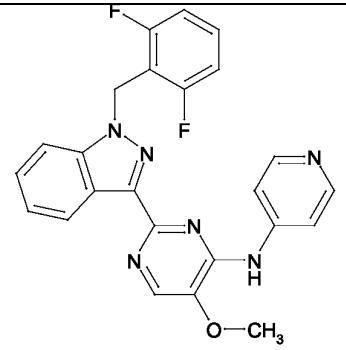
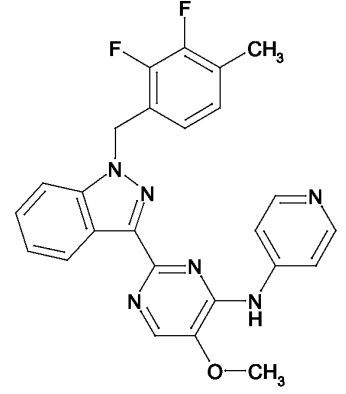
EM ES+: 475,4 [M+H]⁺

Procedimiento B

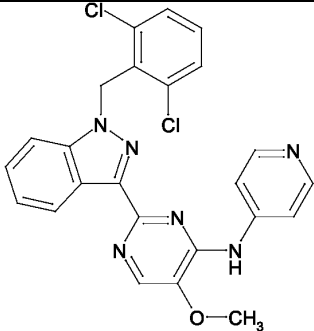
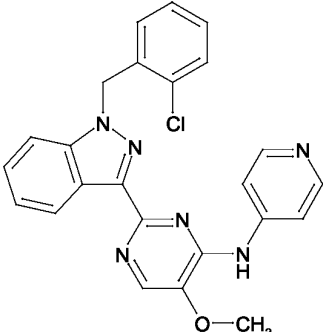
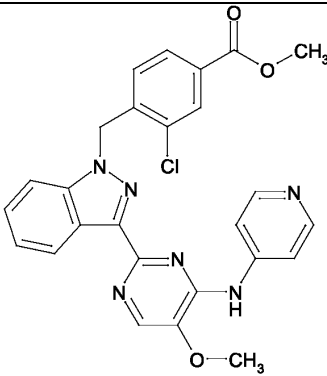
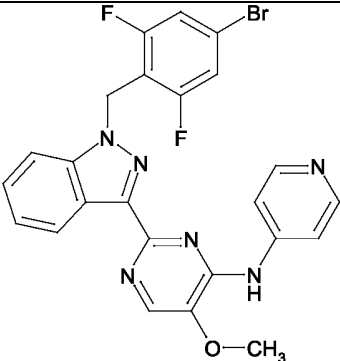
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento a partir de los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

2-2-1 MP = 1-6-1		2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,82 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,77 (d, 2H), 7,17 - 7,36 (m, 3H), 7,47 (ddd, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,13 - 8,20 (m, 2H), 8,29 - 8,40 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,99 min EM ES ⁺ : 491,3 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-3-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-cloro-4,5-dimetilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,09 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 3,96 - 4,05 (m, 3H), 5,71 (s, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,11 - 8,17 (m, 2H), 8,30 - 8,40 (m, 3H), 8,46 (d, 1H), 9,44 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,04 min EM ES ⁺ : 471,4 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-4-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,78 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,02 - 7,30 (m, 3H), 7,42 - 7,52 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,10 - 8,19 (m, 2H), 8,28 - 8,48 (m, 4H), 9,38 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 475,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-5-1 MP = 1-6-1		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,93 - 4,09 (m, 5H), 5,64 (s, 2H), 6,68 - 6,82 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,11 - 8,20 (m, 2H), 8,29 - 8,48 (m, 4H), 9,37 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,05 min EM ES ⁺ : 489,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-6-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-cloro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,72 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,90 (dd, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,19 - 7,28 (m, 2H), 7,43 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 8,30 - 8,41 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,99 min EM ES ⁺ : 473,4 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-7-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 7,15 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,38 - 7,52 (m, 2H), 7,81 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 2H), 8,29 - 8,39 (m, 3H), 8,41 - 8,47 (m, 1H), 9,38 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,97 min EM ES ⁺ : 445,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-8-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,21 (d, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 7,00 - 7,09 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,30 - 8,50 (m, 4H), 9,39 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,01 min EM ES ⁺ : 459,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-9-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,6-diclorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 3,99 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 2H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,13 (d, 2H), 8,28 - 8,40 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,32 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,13 min EM ES ⁺ : 477,22 [M+H] ⁺
2-10-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-clorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,20 - 7,38 (m, 3H), 7,39 - 7,54 (m, 2H), 7,78 (d, 1H), 8,05 - 8,15 (m, 2H), 8,29 - 8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 9,38 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,00 min EM ES ⁺ : 443,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-11-1 MP = 1-6-1		3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)benzoato de metilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 3,81 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,89 (s, 2H), 7,18 - 7,31 (m, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,06 - 8,13 (m, 2H), 8,30 - 8,39 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,96 min EM ES ⁺ : 501,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-12-1 MP = 1-6-1		2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,54 - 7,61 (m, 2H), 7,85 (d, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,99 min EM ES ⁺ : 525,3 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-13-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,85 (d, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 6,91 (dd, 1H), 7,21 - 7,32 (m, 2H), 7,44 (td, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,35 - 8,39 (m, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,98 min EM ES ⁺ : 491,3 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-14-1 MP = 1-6-1		2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,28 (t, 3H), 3,94 - 4,13 (m, 5H), 5,73 (s, 2H), 6,92 - 7,03 (m, 1H), 7,08 - 7,18 (m, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,36 - 8,40 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,41 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 489,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-15-1 MP = 1-6-1		5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,04 - 4,07 (s, 3H), 4,99 (c, 2H), 5,90 (s, 2H), 7,31 (t, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,46 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,21 min EM ES ⁺ : 579,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-16-1 MP = 1-6-1		2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,85 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,73 - 7,78 (m, 1H), 7,80 - 7,84 (m, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,11 - 8,16 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,52 (d, 1H), 9,34 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,08 min EM ES ⁺ : 535,22 [M+H] ⁺

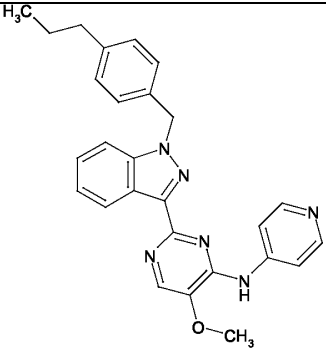
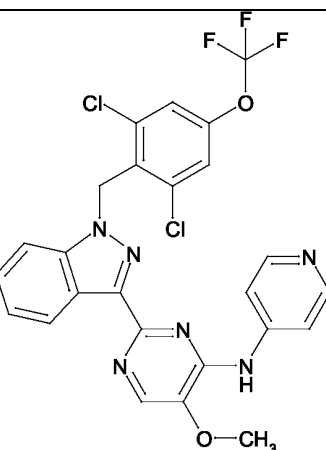
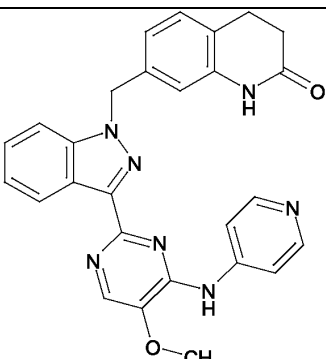
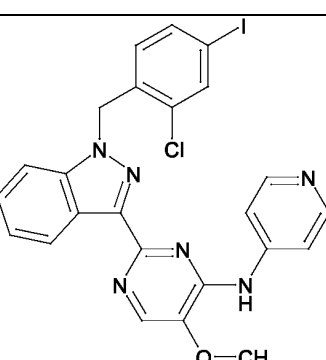
(continuación)

2-17-1 MP = 1-6-1		5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 5,68 - 5,76 (m, 2H), 7,20 - 7,34 (m, 3H), 7,43 - 7,51 (m, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,35 - 9,40 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 463,31 [M+H] ⁺
2-18-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 7,10 - 7,49 (m, 6H), 7,75 - 7,84 (m, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,40 - 8,48 (m, 1H), 9,35 - 9,45 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,01 min EM ES ⁺ : 427,19 [M+H] ⁺
2-19-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,4-diclorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,15 - 7,29 (m, 2H), 7,38 - 7,49 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,05 - 8,13 (m, 2H), 8,31 - 8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,07 min EM ES ⁺ : 477,35 [M+H] ⁺
2-20-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-fluoro-4-yodobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 7,07 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,36 - 8,40 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,00 min EM ES ⁺ : 553,3 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-21-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,08 (dd, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 7,30 - 7,36 (m, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,32 - 8,39 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,38 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,02 min EM ES ⁺ : 486,9 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-22-1 MP = 1-6-1		ácido [3-fluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acético	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,54 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,01 - 7,07 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,38 - 7,47 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,36 - 8,48 (m, 3H), 9,39 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,86 min EM ES ⁺ : 485,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-23-1 MP = 1-6-1		5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-yl]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,15 - 7,25 (m, 1H), 7,27 - 7,44 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,31 - 8,46 (m, 4H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 439,31 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-24-1 MP = 1-6-1		5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-yl]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,31 - 8,40 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,40 - 9,45 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,09 min EM ES ⁺ : 511,17 [M+H] ⁺

(continuación)

2-25-1 MP = 1-6-1		5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 0,80 (t, 3H), 1,20 (s ancho, 2H), 1,40 - 1,57 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,32 - 8,46 (m, 4H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,15 min EM ES ⁺ : 451,3 [M+H] ⁺
2-26-1 MP = 1-6-1		2-{1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -indazol-3-il}-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 4,02 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,29 (t, 1H), 7,52 (ddd, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,94 (d, 1H), 8,12 - 8,18 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,37 - 8,40 (m, 2H), 8,51 (d, 1H), 9,35 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,15 min EM ES ⁺ : 561,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-27-1 MP = 1-6-1		7-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)-3,4-dihidroquinolin-2(1 <i>H</i>)-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2,35 (t, 2H), 2,77 (t, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,22 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,11 (d, 2H), 8,28 - 8,51 (m, 4H), 9,42 (s, 1H), 10,01 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,04 min EM ES ⁺ : 478,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-28-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-cloro-4-yodobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,25 (t, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 8,31 - 8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 9,39 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,08 min EM ES ⁺ : 568,9 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-29-1 MP = 1-6-1		2-[1-(3,5-dimethoxybenzyl)-1H-indazol-3-yl]-5-methoxy-N-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,64 (s, 6H), 4,02 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,48 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,09 - 8,17 (m, 2H), 8,31 - 8,47 (m, 4H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,89 min EM ES ⁺ : 469,4 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-30-1 MP = 1-6-1		2-{1-[2-cloro-6-(trifluorometil)benzyl]-1H-indazol-3-yl}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,98 (s, 3H), 5,83 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,83 - 7,97 (m, 3H), 8,02 - 8,10 (m, 2H), 8,22 - 8,33 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,32 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,12 min EM ES ⁺ : 511,36 [M+H] ⁺
2-31-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-cloro-5-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,11 (dd, 1H), 7,20 - 7,29 (m, 2H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 2H), 8,31 - 8,40 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,02 min EM ES ⁺ : 461,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-32-1 MP = 1-6-1		7-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-1H-indazol-2-il)-2H-cromen-2-ona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,34 (d, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 6,32 (d, 1H), 7,19 - 7,31 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,07 - 8,15 (m, 2H), 8,31 - 8,48 (m, 4H), 9,41 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,89 min EM ES ⁺ : 491,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-33-1 MP = 1-6-1		3-fluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,87 (s, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,90 (dd, 1H), 8,04 - 8,12 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,45 (d, 1H), 9,37 - 9,43 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,92 min EM ES ⁺ : 452,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-34-1 MP = 1-6-1		2-{1-[2,6-dicloro-3-(trifluorometil)encil]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,99 (s, 3H), 5,97 (s, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,48 - 7,54 (m, 1H), 7,83 - 7,89 (m, 1H), 7,93 (d, 2H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 8,31 - 8,36 (m, 3H), 8,49 (d, 1H), 9,35 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,17 min EM ES ⁺ : 545,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-35-1 MP = 1-6-1		[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acetato de etilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,28 (t, 3H), 2,72 - 2,77 (m, 2H), 3,20 (c, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,92 (s, 2H), 6,30 - 6,49 (m, 5H), 6,54 - 6,63 (m, 1H), 6,69 - 6,77 (m, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 2H), 7,65 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,97 min EM ES ⁺ : 495,39 [M+H] ⁺
2-36-1 MP = 1-6-1		2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,02 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 7,35 - 7,46 (m, 3H), 7,80 (d, 1H), 8,08 - 8,14 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,37 - 8,44 (m, 3H), 9,43 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,92 min EM ES ⁺ : 427,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

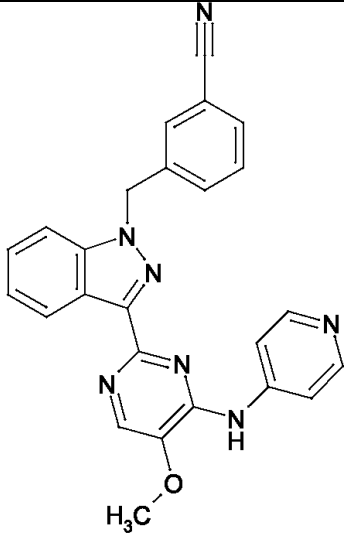
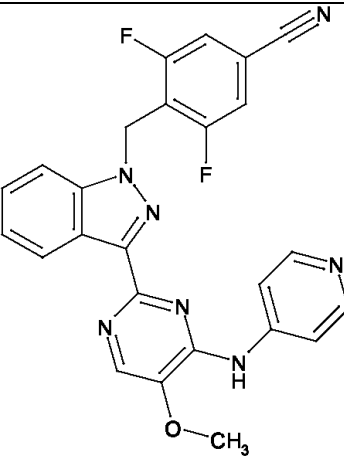
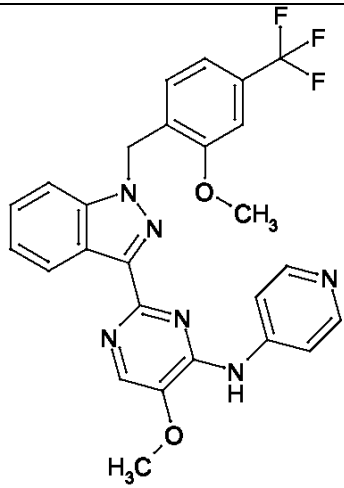
(continuación)

2-37-1 MP = 1-6-1		N-ciclopropil-4-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)bensensulfona mida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,31 (d, 2H), 0,38 (d, 2H), 1,91 - 2,06 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,68 - 7,81 (m, 3H), 7,84 (s ancho, 1H), 8,10 (d, 2H), 8,32 - 8,41 (m, 3H), 8,45 (d, 1H), 9,37 - 9,44 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,90 min EM ES ⁺ : 528,24 [M+H] ⁺
2-38-1 MP = 1-6-1		6-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-1-benzofuran-2(3H)-ona	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,05 (s, 3H), 5,34 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,83 (t, 2H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,39 - 8,43 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,43 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,81 min EM ES ⁺ : 465,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-39-1 MP = 1-6-1		2-((1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,93 - 4,05 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 7,13 (d, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,15 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,38 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,01 min EM ES ⁺ : 511,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-40-1 MP = 1-6-1		3-cloro-4-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de terc-butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,52 (s, 9H), 4,04 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 7,44 - 7,51 (m, 1H), 7,78 - 7,86 (m, 2H), 7,93 (d, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 2H), 8,33 - 8,40 (m, 3H), 8,47 - 8,52 (m, 1H), 9,40 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,18 min EM ES ⁺ : 543,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

2-41-1 MP = 1-6-1		2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropanoato de etilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,89 (t, 3H), 1,39 (s, 6H), 3,87 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,14 - 7,31 (m, 5H), 7,40 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,08 - 8,16 (m, 2H), 8,31 - 8,47 (m, 4H), 9,41 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,04 min EM ES ⁺ : 523,88 [M+H] ⁺
2-42-1 MP = 1-6-1		4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,02 (s, 3H), 5,86 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,73 - 7,83 (m, 3H), 8,06 - 8,12 (m, 2H), 8,31 - 8,49 (m, 4H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,82 min EM ES ⁺ : 434,4 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-43-1 MP = 1-6-1		5-metoxi-2-{1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)benzil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,73 - 2,83 (m, 4H), 3,50 - 3,59 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 5,89 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,06 - 8,14 (m, 2H), 8,32 - 8,49 (m, 4H), 9,39 - 9,43 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,90 min EM ES ⁺ : 558,23 [M+H] ⁺
2-44-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,6-dicloro-3-nitrobenzil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,99 (s, 3H), 5,96 (s, 2H), 7,20 - 7,34 (m, 1H), 7,46 - 7,56 (m, 1H), 7,86 - 7,99 (m, 2H), 8,06 - 8,16 (m, 3H), 8,29 - 8,39 (m, 3H), 8,50 (d, 1H), 9,36 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 522,1 [M+H] ⁺

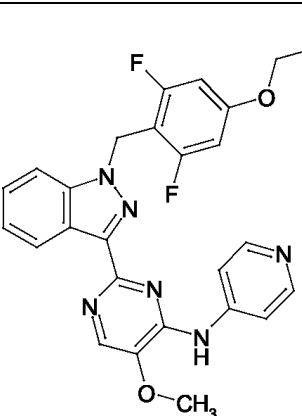
(continuación)

2-45-1 MP = 1-6-1		3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄): δ [ppm]= 4,08 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,55 - 7,63 (m, 3H), 7,70 (s, 1H), 8,06 (d, 2H), 8,27 (s, 1H), 8,36 - 8,42 (m, 2H), 8,47 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,94 min EM ES ⁺ : 434,44 [M+H] ⁺
2-46-1 MP = 1-6-1		3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,85 - 7,94 (m, 3H), 8,08 - 8,20 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,37 - 8,46 (m, 3H), 9,41 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,99 min EM ES ⁺ : 470,35 [M+H] ⁺
2-47-1 MP = 1-6-1		5-metoxi-2-{1-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,93 (s, 3H), 4,12 (s, 3H), 5,61 (s, 2H), 7,17 - 7,26 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 3H), 7,58 (d, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 8,42 - 8,50 (m, 1H), 8,51 - 8,68 (m, 6H). CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 507,42 [M+H] ⁺

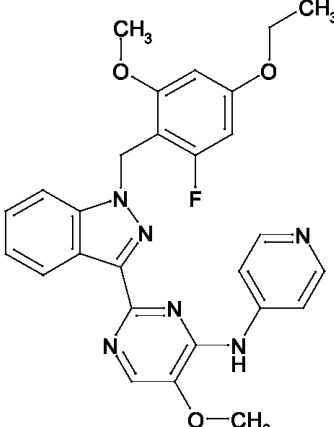
(continuación)

2-48-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,16 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,74 (s, 2H), 7,06 (t, 1H), 7,21 - 7,34 (m, 2H), 7,47 (t, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,07 - 8,20 (m, 2H), 8,28 - 8,50 (m, 4H), 9,40 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 459,2 [M+H] ⁺
2-49-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,80 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,09 (s, 2H), 6,85 - 6,99 (m, 4H), 7,06 (t, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,16 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 13,15 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,90 min EM ES ⁺ : 457,2 [M+H] ⁺
2-50-1 MP = 1-6-1		3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, Metanol-d ₄): δ [ppm]= 4,07 (s, 3H), 5,81 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,72 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,27 - 8,38 (m, 3H), 8,39 - 8,49 (m, 3H). CL-EM: tiempo de retención: 0,87 min EM ES ⁺ : 488,39 [M+H] ⁺
2-51-1 MP = 1-6-1		acetato de 2-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenoxi]etilo	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,00 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 4,21 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,80 - 6,94 (m, 2H), 7,19 - 7,34 (m, 1H), 7,42 - 7,55 (m, 1H), 7,79 - 7,90 (m, 1H), 8,10 - 8,25 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,39 - 8,44 (m, 2H), 8,44 - 8,51 (m, 1H), 9,41 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,22 min EM ES ⁺ : 547,3 [M+H] ⁺

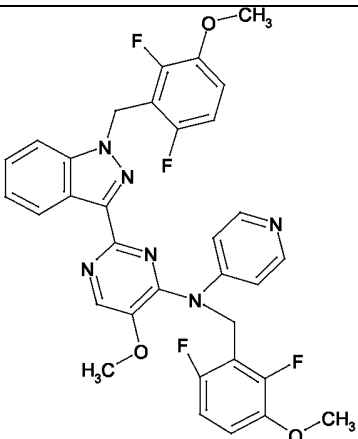
(continuación)

2-52-1 MP = 1-6-1		2-[1-(2,6-difluoro-4-propoxibencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,93 (t, 3H), 1,59 - 1,79 (m, 2H), 3,94 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 5,68 (s, 2H), 6,74 - 6,94 (m, 2H), 7,21 - 7,35 (m, 1H), 7,42 - 7,62 (m, 1H), 7,80 - 7,90 (m, 1H), 8,15 - 8,26 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,37 - 8,43 (m, 2H), 8,43 - 8,51 (m, 1H), 9,44 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,14 min EM ES ⁺ : 503,37 [M+H] ⁺
-------------------------	---	---	---

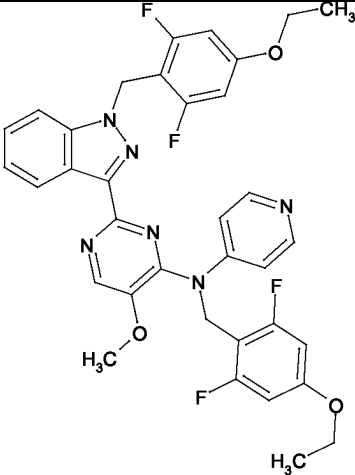
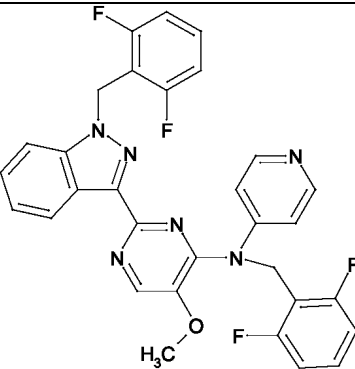
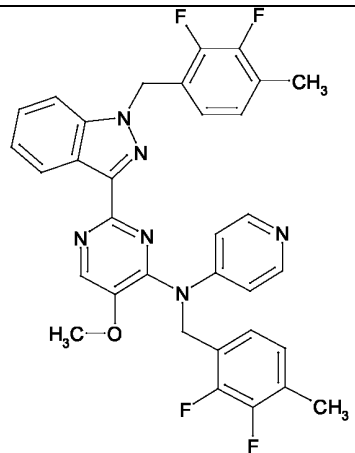
El siguiente compuesto también se aisló en la reacción que provee 2-5-1:

2-53-1 MP = 1-6-1		2-[1-(4-etoxi-2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,92 - 4,10 (m, 5H), 5,54 (s, 2H), 6,40 (s, 1H), 6,50 (dd, 1H), 7,13 - 7,27 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,35 - 8,47 (m, 3H), 9,38 (s, 1H).
-------------------------	--	--	---

5 Los siguientes compuestos bis-bencil también se formaron durante el procedimiento que se ha descrito usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

2-4-2 MP = 1-6-1		N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,77 (d, 6H), 3,82 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,97 - 7,06 (m, 1H), 7,06 - 7,19 (m, 3H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,74 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,16 min EM ES ⁺ : 631,24 [M+H] ⁺
------------------------	---	--	--

(continuación)

2-5-2 MP = 1-6-1		<i>N</i>-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1<i>H</i>-indazol-3-il]-5-metoxi-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,21 - 1,32 (m, 6H), 3,78 (s, 3H), 4,02 (dc, 4H), 5,13 (s, 2H), 5,59 (s, 2H), 6,69 (d, 2H), 6,78 - 6,93 (m, 4H), 7,09 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,71 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,37 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,26 min EM ES⁺: 659,0 [M+H]⁺ Procedimiento B
2-7-2 MP = 1-6-1		<i>N</i>-(2,6-difluorobencil)-2-[1-(2,6-difluorobencil)-1<i>H</i>-indazol-3-il]-5-metoxi-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,77 (s, 3H), 5,24 (s, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,89 (d, 2H), 7,03 - 7,15 (m, 3H), 7,22 (t, 3H), 7,36 - 7,46 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,38 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,13 min EM ES⁺: 571,18 [M+H]⁺
2-8-2 MP = 1-6-1		<i>N</i>-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1<i>H</i>-indazol-3-il]-5-metoxi-<i>N</i>-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,19 (d, 3H), 2,25 (d, 3H), 3,79 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 5,68 - 5,77 (s, 2H), 6,77 - 6,87 (m, 3H), 6,98 (t, 1H), 7,03 - 7,19 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 3H), 8,11 - 8,17 (m, 1H), 8,37 - 8,45 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,20 min EM ES⁺: 599,25 [M+H]⁺

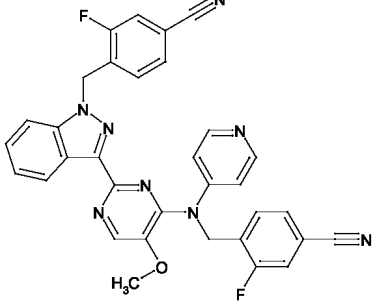
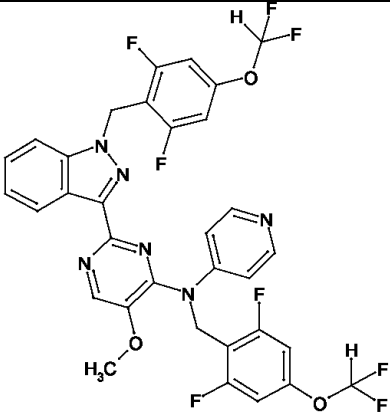
(continuación)

2-9-2 MP = 1-6-1		<i>N</i> -(2,6-diclorobencil)-2-[1-(2,6-diclorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,78 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 3H), 7,30 - 7,45 (m, 4H), 7,50 - 7,60 (m, 3H), 7,63 - 7,68 (d, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,26 min EM ES ⁺ : 637,09 [M+H] ⁺
2-10-2 MP = 1-6-1		<i>N</i> -(2-clorobencil)-2-[1-(2-clorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,81 (s, 3H), 5,23 (s, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,81 - 6,89 (m, 3H), 7,12 (t, 1H), 7,19 (td, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 3H), 7,47 (dd, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 8,47 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,12 min EM ES ⁺ : 567,2 [M+H] ⁺
2-11-2 MP = 1-6-1		3-cloro-4-[[2-[[1-(2-cloro-4-(metoxicarbonyl)bencil]-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]metil]benzoato de metilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,79 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,60 (s, 2H), 5,87 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,23 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,40 - 7,46 (m, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 2H), 7,90 - 7,97 (m, 3H), 8,01 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,29 (d, 2H), 8,42 - 8,50 (m, 2H). CL-EM: tiempo de retención: 1,17 min EM ES ⁺ : 683,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-14-2 MP = 1-6-1		<i>N</i> -(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,22 - 1,36 (m, 6H), 3,79 (s, 3H), 3,99 - 4,18 (m, 4H), 5,14 (s, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 7,00 - 7,22 (m, 3H), 7,38 (t, 1H), 7,61 - 7,74 (m, 3H), 8,14 (s, 1H), 8,40 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,22 min EM ES ⁺ : 659,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

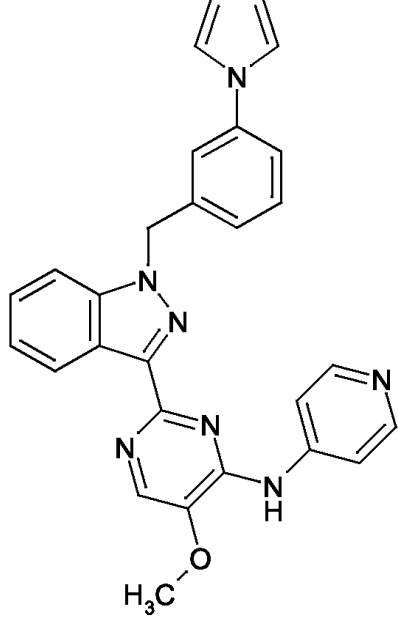
(continuación)

2-15-2 MP = 1-6-1		5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)- <i>N</i> -[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-2-[1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1 <i>H</i> -indazol-3-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 4,93 (cd, 4H), 5,31 (s, 2H), 5,63 (s, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,64 (d, 1H), 8,04 - 8,11 (m, 2H), 8,27 - 8,33 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,35 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,42 min EM ES ⁺ : 837,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-17-2 MP = 1-6-1		5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)- <i>N</i> -(2,4,6-trifluorobencil)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,78 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,86 (d, 2H), 7,07 - 7,26 (m, 3H), 7,29 - 7,46 (m, 3H), 7,58 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,38 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,12 min EM ES ⁺ : 608,17 [M+H] ⁺
2-21-2 MP = 1-6-1		<i>N</i> -(2-bromobencil)-2-[1-(2-bromobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,81 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,69 - 6,76 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 7,08 - 7,26 (m, 4H), 7,28 - 7,48 (m, 3H), 7,60 - 7,73 (m, 5H), 8,15 (s, 1H), 8,48 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,30 min EM ES ⁺ : 657,04 [M+H] ⁺
2-26-2 MP = 1-6-1		<i>N</i> -[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,78 (s, 3H), 5,40 (s, 2H), 5,81 (s, 2H), 6,99 (d, 2H), 7,12 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,64 (s, 2H), 7,76 - 7,85 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 8,42 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,39 min EM ES ⁺ : 804,9 [M+H] ⁺ Procedimiento B

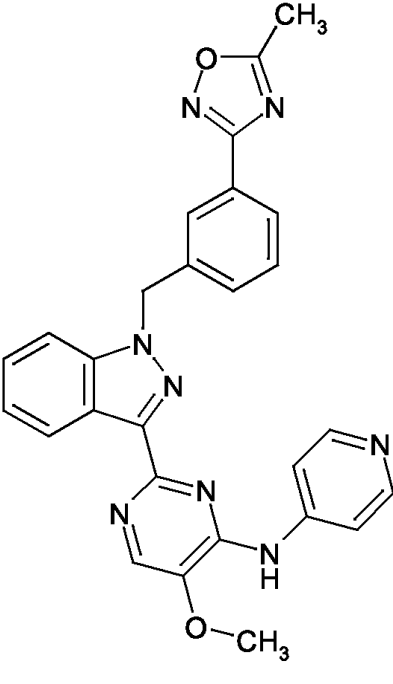
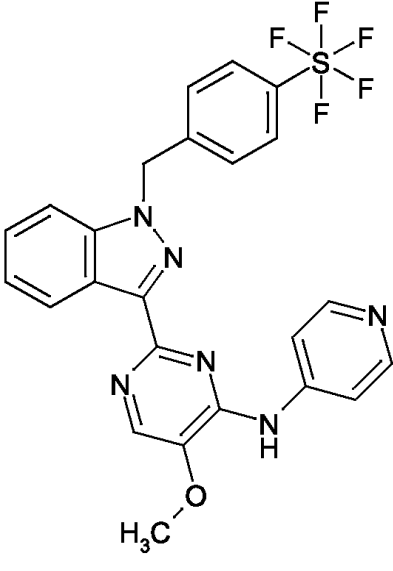
(continuación)

2-33-2 MP = 1-6-1		4-[[2-[1-(4-ciano-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metoxipirimidin-4-yl](piridin-4-il)amino]metil]-3-fluorobenzonitrilo	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,80 (s, 3H), 5,28 (s, 2H), 5,84 (s, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,09 - 7,19 (m, 2H), 7,43 (dt, 2H), 7,56 - 7,79 (m, 5H), 7,84 - 7,98 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 8,44 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,01 min EM ES⁺: 586,2 [M+H]⁺
2-39-2 MP = 1-6-1		N-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-2-{1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-yl}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,78 (s, 3H), 5,20 (s, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,01 - 7,21 (m, 5H), 7,31 (d, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,38 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,17 min EM ES⁺: 703,1 [M+H]⁺ Procedimiento B

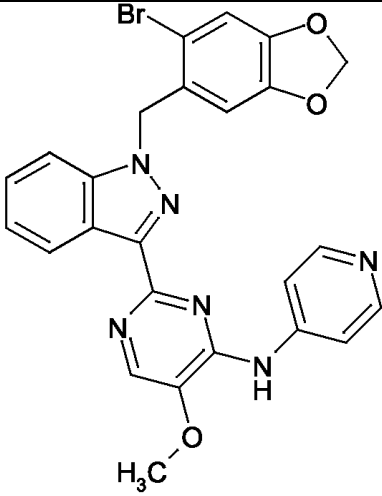
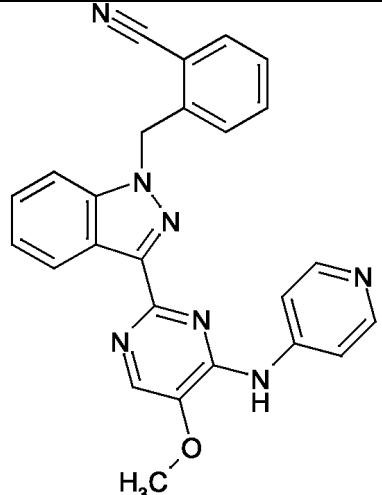
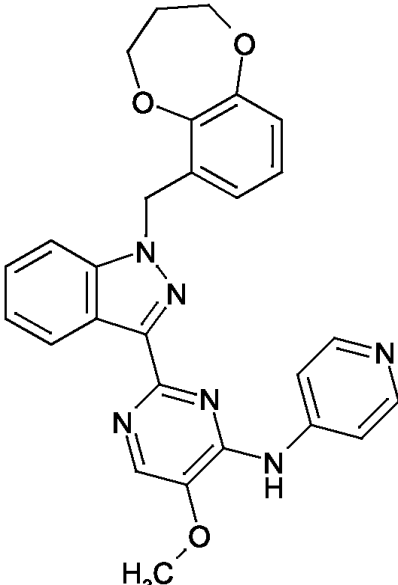
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el esquema 2a usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

2-1-3 MP = 1-10-1		5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-{1-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-yl}pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d₄): δ [ppm]= 4,06 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 6,16 - 6,25 (m, 2H), 7,09 (s, 3H), 7,18 - 7,27 (m, 1H), 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,37 - 7,49 (m, 2H), 7,57 - 7,64 (m, 1H), 8,05 - 8,14 (m, 2H), 8,24 - 8,41 (m, 3H), 8,42 - 8,51 (m, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 1,07 min EM ES⁺: 474,4 [M+H]⁺ Procedimiento B
--	---	--	--

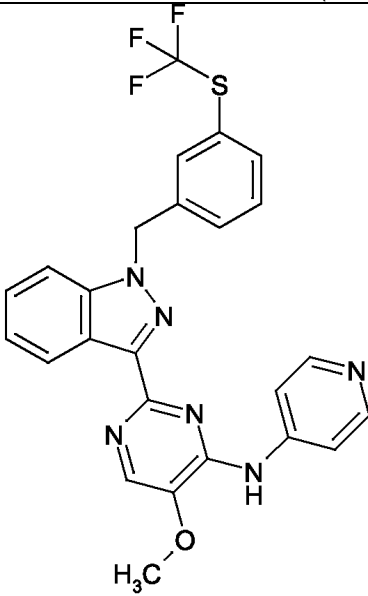
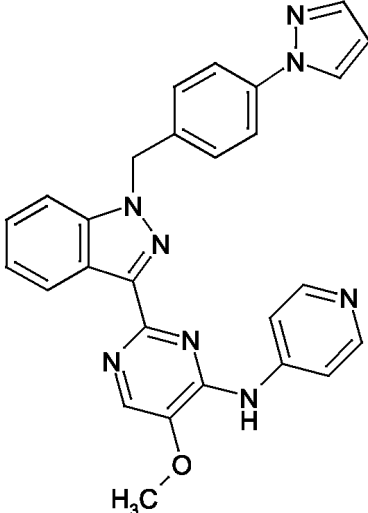
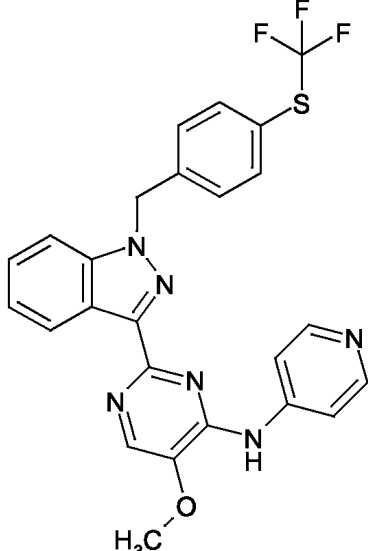
(continuación)

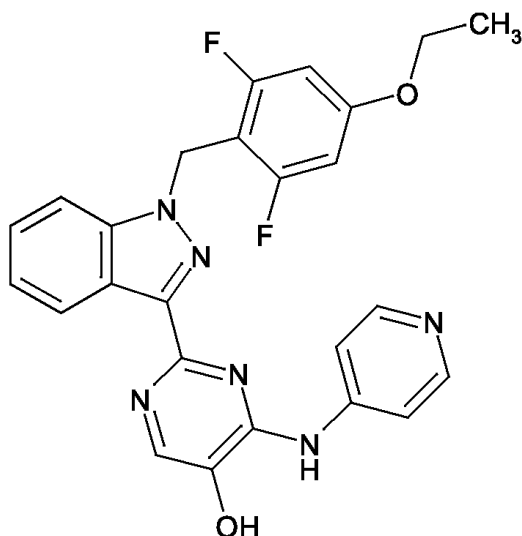
2-2-3 MP = 1-10-1		5-metoxi-2-{1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)benzil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,64 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,35 - 7,45 (m, 5H), 7,82 - 7,90 (m, 2H), 7,94 - 8,01 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,52 - 8,63 (m, 3H) CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES⁺: 491,3 [M+H]⁺
2-3-3 MP = 1-10-1		5-metoxi-2-{1-[4-(pentafluoro-λ⁶-sulfanil)benzil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 4,08 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,28 - 7,50 (m, 5H), 7,68 (d, 2H), 7,80 - 7,89 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,53 - 8,66 (m, 3H) CL-EM: tiempo de retención: 1,07 min EM ES⁺: 535,2 [M+H]⁺

(continuación)

2-4-3 1-10-1		2-({1-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-yl)methyl]-1H-indazol-3-yl}-5-methoxy-N-(pyridin-4-yl)pyrimidin-4-yl)pyrimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 4,08 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 5,89 (s, 2H), 6,45 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,41 - 7,43 (m, 3H), 7,79 - 7,90 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,47 - 8,65 (m, 3H) CL-EM: tiempo de retención: 1,09 min EM ES ⁺ : 509,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
2-5-3 MP = 1-10-1		2-({3-[(5-methoxy-4-(pyridin-4-ylamino)pyrimidin-2-yl)]-1H-indazol-1-yl}metil)benzonitrilo	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 4,08 (s, 3H), 5,98 (s, 2H), 7,13 - 7,22 (m, 1H), 7,30 - 7,53 (m, 5H), 7,67 - 7,77 (m, 1H), 7,79 - 7,94 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,51 - 8,70 (m, 3H) CL-EM: tiempo de retención: 0,90 min EM ES ⁺ : 434,2 [M+H] ⁺
2-6-3 MP = 1-10-1		2-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 2,20 (quint, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,14 (t, 2H), 4,19 (t, 2H), 5,76 (s, 2H), 6,73 - 6,83 (m, 2H), 6,87 - 6,96 (m, 1H), 7,33 - 7,54 (m, 3H), 7,80 - 7,91 (m, 2H), 8,23 (s, 1H), 8,54 - 8,58 (m, 3H) CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 481,3 [M+H] ⁺

(continuación)

2-7-3 MP = 1-10-1		5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-(1-{3-[(trifluorometil)sulfa nil]bencil}-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 4,08 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 7,30 -7,42 (m, 5H), 7,51 - 7,66 (m, 2H), 7,83 (d, 2H), 8,24 (s, 1H), 8,55 - 8,61 (m, 3H) CL-EM: tiempo de retención: 1,08 min EM ES⁺: 509,2 [M+H]⁺
2-8-3 MP = 1-10-1		5-metoxi-2-{1-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il}-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	CL-EM: tiempo de retención: 0,98 min EM ES⁺: 475,42 [M+H]⁺
2-9-3 MP = 1-10-1		5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-(1-{4-[(trifluorometil)sulfa nil]bencil}-1H-indazol-3-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (300 MHz, METANOL-d4): δ [ppm]= 4,09 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,21 - 7,30 (m, 1H), 7,34 - 7,49 (m, 2H), 7,49 - 7,73 (m, 4H), 8,01 - 8,09 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,35 - 8,43 (m, 2H), 8,50 (d, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 1,16 min EM ES⁺: 509,39 [M+H]⁺

Ejemplo 3-1Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol

Se disolvieron 1,32 g de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-5-1, 2,70 mmol, 1. equiv.) en 117 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona seca. Se añadieron 142 mg de carbonato de potasio en una atmósfera de nitrógeno. Después se añadieron 0,42 ml de bencenotiol gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante una hora a 190 °C y se enfrió a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 781 mg (1,65 mmol, 60,9 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,63 (s, 2H), 6,71 - 6,81 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,09 - 8,18 (m, 3H), 8,33 - 8,38 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,28 (s, 1H), 10,78 (s ancho, 1H).

CL-EM:

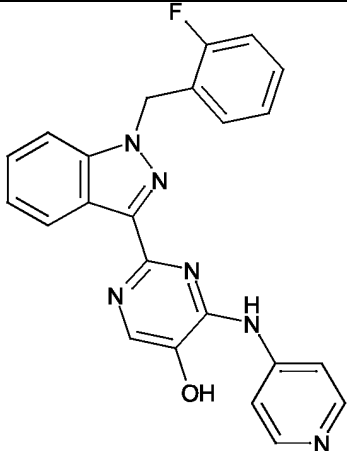
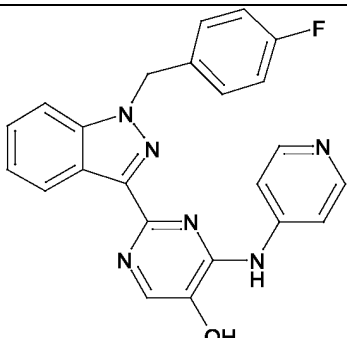
tiempo de retención: 0,97 min

EM ES⁺: 475,59 [M+H]⁺

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

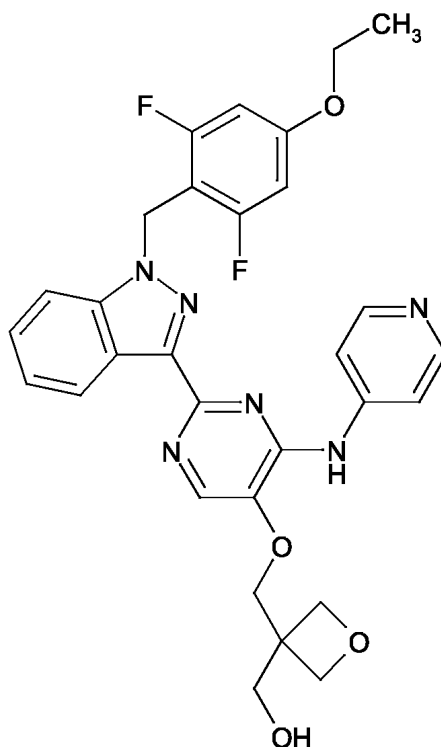
3-2 MP = 1-5-1		2-[1-(4-metoxibencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 5,64 (s, 2H), 6,83 - 6,88 (m, 2H), 7,19 (t, 1H), 7,27 - 7,33 (m, 2H), 7,38 (ddd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 3H), 8,34 - 8,43 (m, 2H), 9,31 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,83 min EM ES ⁺ : 425,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
----------------------	--	---	---

(continuación)

3-3 MP = 2-18-1		2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-4-(pyridin-4-ylamino)pyrimidin-5-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,76 (s, 2H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,38 (m, 4H), 7,43 (ddd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 3H), 8,33 - 8,37 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,30 (s, 1H), 10,71 - 10,92 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,86 min EM ES⁺: 413,2 [M+H]⁺
3-4 MP = 2-36-1		2-[1-(4-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-4-(pyridin-4-ylamino)pyrimidin-5-ol	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,70 - 5,73 (m, 2H), 7,10 - 7,23 (m, 3H), 7,34 - 7,44 (m, 3H), 7,78 (d, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 3H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,31 (s, 1H), 10,83 - 11,18 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,85 min EM ES⁺: 413,0 [M+H]⁺ Procedimiento B

Ejemplo 4-1

5 Preparación de {3-[(2-[1-(4-etoxy-2,6-difluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il)oxi]metil}oxetan-3-il}metanol



Se disolvieron 100 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-1, 0,21 mmol, 1. equiv.) en 1,6 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno, después se añadieron 87 mg de carbonato de potasio (0,63 mmol, 3 equiv.) y 40 mg de [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol (0,21 mmol, 1 equiv.). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 6,0 mg de [3-(bromometil)oxetan-3-il]metanol (0,032 mmol, 0,15 equiv.) y se agitó de nuevo durante 24 horas. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 75 mg (0,13 mmol, 61,9 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,83 (d, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,39 - 4,50 (m, 6H), 5,06 (t, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,72 - 6,81 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,01 - 8,09 (m, 2H), 8,38 - 8,46 (m, 4H), 8,90 (s, 1H).

CL-EM:

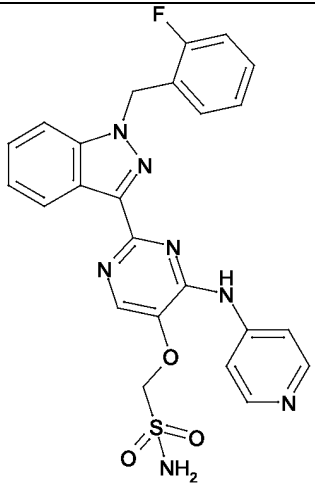
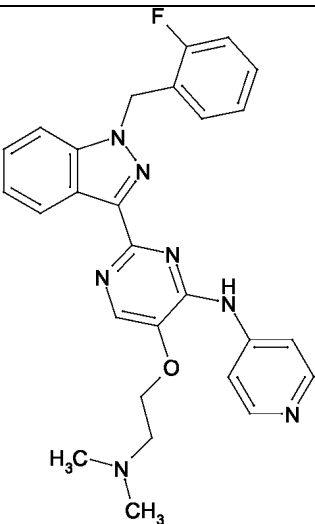
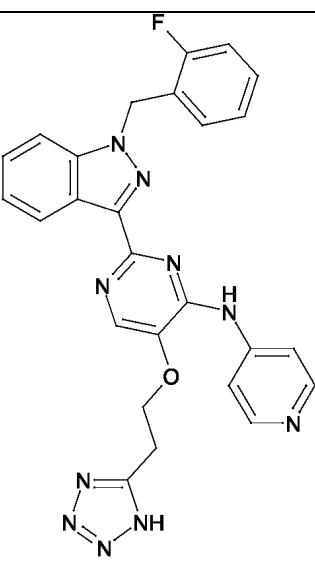
tiempo de retención: 1,00 min

EM ES⁺: 574,82 [M+H]⁺

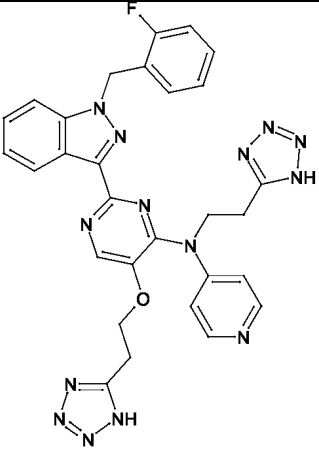
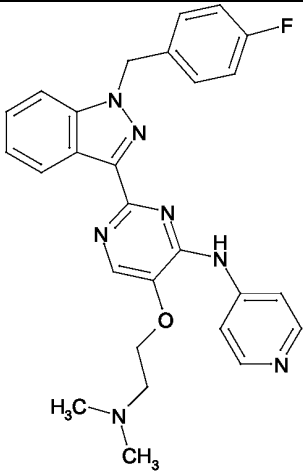
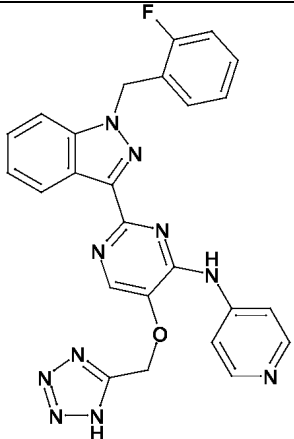
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

4-2-1 MP = 3-3		{3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]oxetan-3-il}metanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 3,83 (s ancho, 2H), 4,39 - 4,48 (m, 6H), 5,06 (s ancho, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,11 - 7,38 (m, 5H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,00 (d, 2H), 8,37 - 8,46 (m, 4H), 8,92 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,92 min EM ES ⁺ : 513,25 [M+H] ⁺
4-2-2 MP = 3-3		(3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il)metoxi]pirimidin-4-il(piridin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il}metanol	CL-EM: tiempo de retención: 0,93 min EM ES ⁺ : 613,26 [M+H] ⁺

(continuación)

4-3 MP = 3-3		1-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metansulfonamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,30 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 7,41 - 7,48 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 8,03 - 8,09 (m, 2H), 8,39 - 8,45 (m, 3H), 8,56 (s, 1H), 9,18 - 9,22 (m, 1H). CL-EM (Procedimiento 2): tiempo de retención: 1,32 min EM ES ⁺ : 506,00 [M+H] ⁺
4-4 MP = 3-3		5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,25 (s, 6H), 2,68 - 2,75 (m, 2H), 4,29 (t, 2H), 5,78 (s, 2H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 7,44 (ddd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,01 - 8,06 (m, 2H), 8,37 - 8,46 (m, 4H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,77 min EM ES ⁺ : 484,3 [M+H] ⁺
4-5-1 MP = 3-3		2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,17 - 3,24 (m, 4H), 4,41 (t, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,12 - 7,39 (m, 5H), 7,40 - 7,49 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 6H). CL-EM: tiempo de retención: 0,91 min EM ES ⁺ : 509,36 [M+H] ⁺

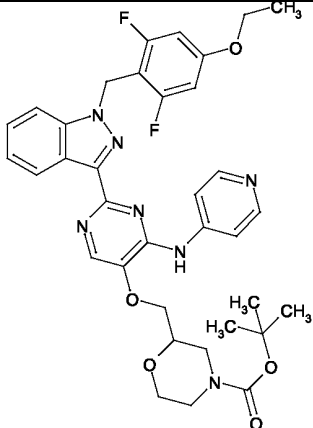
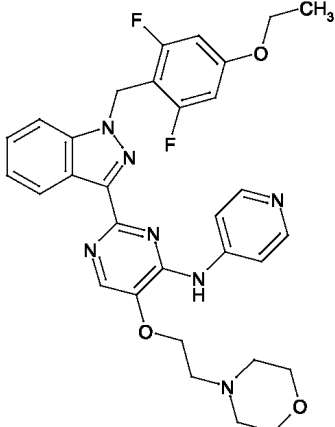
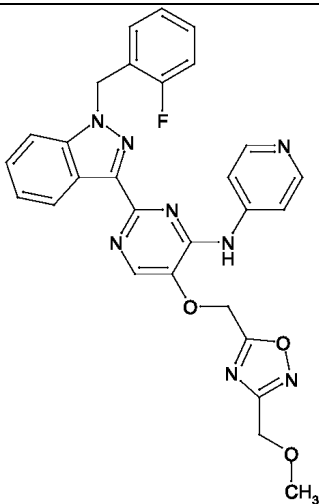
(continuación)

4-5-2 MP = 3-3		2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-N-(piridin-4-yl)-5-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etoxy]-N-[2-(1H-tetrazol-5-yl)etil]pirimidin-4-amina	CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 605,32 [M+H] ⁺
4-6 MP = 3-4		5-[2-(dimetilamino)etoxy]-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-N-(piridin-4-yl)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,24 (s, 6H), 2,65 - 2,75 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 5,73 (s, 2H), 7,09 - 7,30 (m, 4H), 7,35 - 7,45 (m, 2H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 8,03 (d, 2H), 8,36 - 8,46 (m, 4H), 9,41 - 9,47 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,88 min EM ES ⁺ : 484,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
4-7 MP = 3-3		2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-N-(piridin-4-yl)-5-(1H-tetrazol-5-ylmetoxy)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,70 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 7,11 - 7,39 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,19 (d, 2H), 8,39 - 8,50 (m, 3H), 8,59 (s, 1H), 9,61 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,92 min EM ES ⁺ : 495,2 [M+H] ⁺

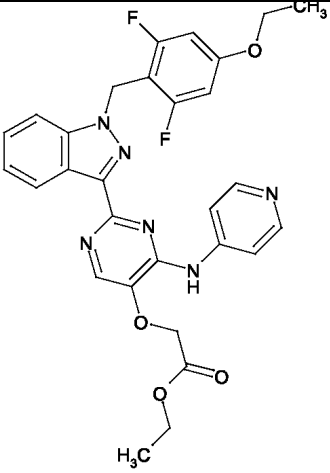
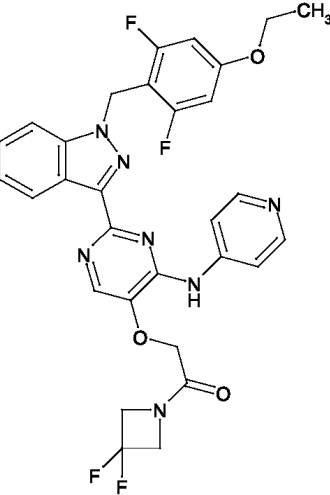
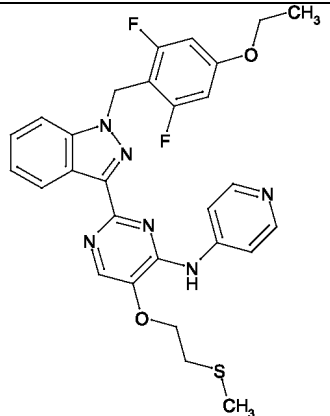
(continuación)

4-8 MP = 3-1		5-[2-((dimetilamino)etoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 2,24 (s, 6H), 2,69 (t, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,20 (t, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,76 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (dd, 2H), 8,36 - 8,45 (m, 4H), 9,38 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,80 min EM ES ⁺ : 546,2 [M+H] ⁺
4-9 MP = 3-1		1-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-ol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,30 (t, 3H), 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 4H), 2,37 (m, 1H), 2,38-2,54 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 4,06 (c, 2H), 4,09 (d ancho, 1H), 4,11 (s ancho, 1H), 4,29 (d ancho, 1H), 5,19 (d ancho, 1H), 5,70 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,50 (t ancho, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,12 (d ancho, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,45 - 8,48 (m, 3H), 9,14 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,45 min EM ES ⁺ : 616,3 [M+H] ⁺
4-10 MP = 3-1		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,36 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t ancho, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,12 (d ancho, 2H), 8,35 - 8,45 (m, 4H), 9,13 (s, 1H).

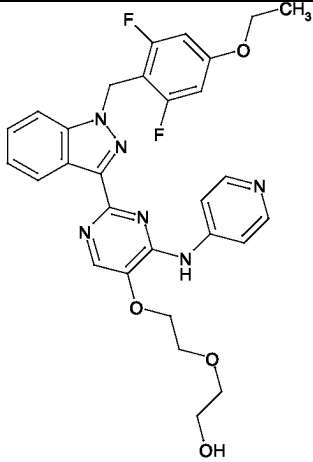
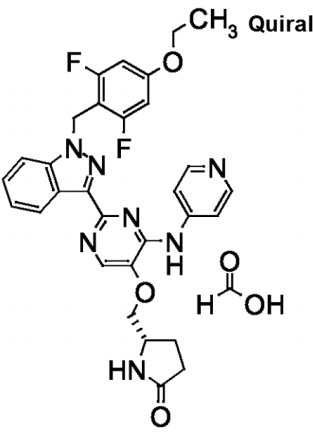
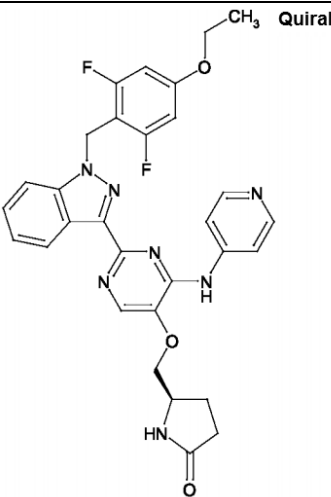
(continuación)

4-11 MP = 3-1		2-[(2-{1-(4-ethoxy-2,6-difluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl}-4-(pyridin-4-ylamino)pyrimidin-5-yl)oxy]methyl morpholin-4-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,91 (m, 2H), 3,45 (t ancho, 1H), 3,70 (d ancho, 1H), 3,80 - 4,06 (m, 5H), 4,27 (d, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,11 (d ancho, 2H), 8,35 - 8,45 (m, 4H), 9,10 (s, 1H).
4-12 MP = 3-1		2-[1-(4-ethoxy-2,6-difluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-5-[2-(morpholin-4-yl)ethoxy]-N-(pyridin-4-yl)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 2,79 (t, 2H), 3,51 (m, 4H), 3,70 (d ancho, 1H), 4,01 (c, 2H), 4,34 (t, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,12 (d ancho, 2H), 8,35 - 8,45 (m, 4H), 9,08 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,14 min EM ES+: 588,2 [M+H] ⁺
4-13 MP = 3-3		2-[1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl]-5-[[3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,30 (s, 3H), 4,55 (s, 2H), 5,78 (s, 4H), 7,12-7,39 (m, 5H), 7,44 (t ancho, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,12 (d ancho, 2H), 8,37 - 8,47 (m, 4H), 9,50 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,20 min EM ES+: 539,3 [M+H] ⁺

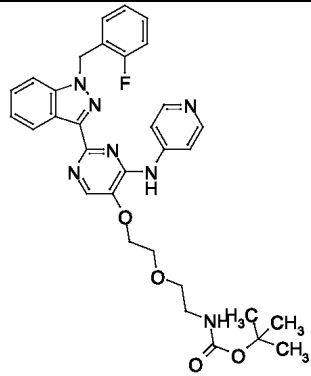
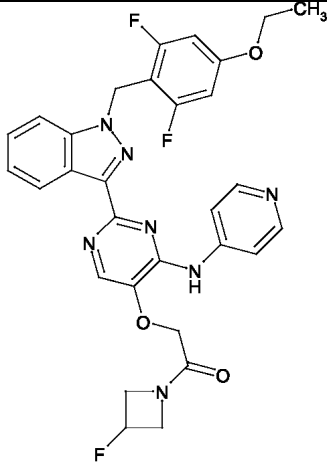
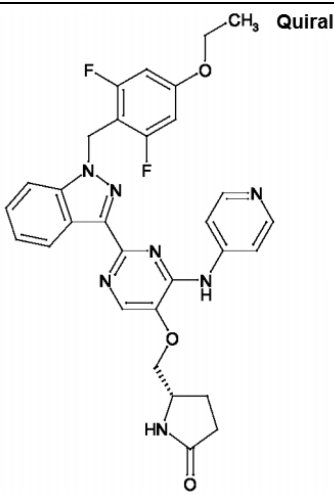
(continuación)

4-14 MP = 3-1		{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acetato de etilo	CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,38 min EM ES+: 561,2 [M+H] ⁺
4-15 MP = 3-1		1-(3,3-difluoroazetidin-1-il)-2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 4,01 (c, 2H), 4,39 (t ancho, 2H), 4,73 (t ancho, 2H), 4,98 (s, 2H), 5,66 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,17 (d, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,38 - 8,45 (m, 3H), 9,56 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,31 min EM ES+: 608,2 [M+H] ⁺
4-16 MP = 3-1		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,96 (t, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,39 (t, 2H), 5,56 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,37 - 8,45 (m, 4H), 9,11 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,42 min EM ES+: 550,5 [M+H] ⁺

(continuación)

4-17 MP = 3-1		2-[2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,52 (s, 4H), 3,85 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,36 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 5,56 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,12 (d, 2H), 8,35 - 8,45 (m, 4H), 9,10 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,24 min EM ES+: 561,4 [M+H] ⁺
4-18 MP = 3-1		ácido fórmico - (5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona (1:1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 1,64 - 1,85 (m, 1H), 2,13 - 2,29 (m, 3H), 3,86 - 4,09 (m, 4H), 4,28 - 4,38 (m, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,71 - 6,88 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,43 - 7,48 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,00 - 8,15 (m, 3H), 8,23 - 8,35 (m, 2H), 8,37 - 8,50 (m, 3H), 8,90 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,96 min EM ES+: 572,3 [M+H] ⁺
4-19 MP = 3-1		(5R)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il]oxi)metil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,14-2,28 (m, 4H), 3,88-4,06 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,32 (d ancho, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,26-8,33 (m, 2H), 8,39-8,46 (m, 3H), 8,90 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,22 min EM ES+: 572,3 [M+H] ⁺

(continuación)

4-20 MP = 3-3		{2-[2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etil}carbamato de <i>terc</i> -butilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,31 (s, 9H), 3,03 - 3,13 (m, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,77 - 3,87 (m, 2H), 4,31 - 4,42 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,76 - 6,85 (m, 1H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,08 - 8,12 (m, 2H), 8,35 - 8,47 (m, 4H), 9,18 (s, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 1,07 min EM ES+: 600,3 [M+H] ⁺
4-21 MP = 3-1		2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-1-(3-fluoroazetidin-1-il)etanona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,90 - 3,97 (m, 1H), 4,01 (c, 2H), 4,29 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 4,91 (s, 2H), 5,29 - 5,54 (m, 1H), 5,66 (s, 2H), 6,76 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,26 (s, 1H), 8,38 - 8,45 (m, 3H), 9,61 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,29 min EM ES+: 590,4 [M+H] ⁺
4-22 MP = 3-1		(5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 1,64 - 1,88 (m, 1H), 2,15 - 2,28 (m, 3H), 3,84 - 4,09 (m, 4H), 4,32 (dd, 1H), 5,65 (s, 2H), 6,73 - 6,81 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 (d, 2H), 8,24 - 8,50 (m, 5H), 8,94 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,21 min EM ES+: 572,3 [M+H] ⁺

(continuación)

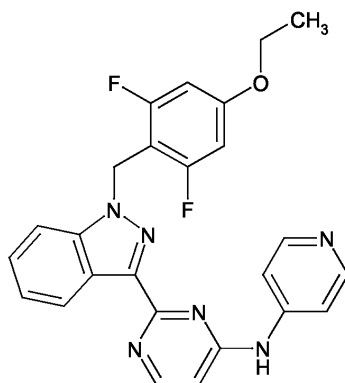
4-23 MP = 3-1		[2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etil]carbamato de <i>terc</i> -butilo	CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,43 min EM ES+: 618,3 [M+H] ⁺
---------------------	--	---	---

El siguiente compuesto se formó de acuerdo con el mismo procedimiento usando 5-clorometil-2-oxazolidinona y el material de partida indicado (MP = material de partida):

4-24 MP = 3-1		N-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-il}metil)formamida	
---------------------	--	--	--

5 Ejemplo 5-1

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 100 mg de trifluorometansulfonato de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-

ilamino)pirimidin-5-ilo (1-7-2, 0,165 mmol, 1. equiv.), 0,74 mg de acetato de paladio (II) (0,003 mmol, 0,02 equiv.) y 1,36 mg de propan-1,3-diilbis(difenilfosfano) en 1 ml de DMF en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 60 °C de temperatura de baño. Después se añadieron 0,66 ml de trietilsilano (0,41 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a 60 °C de temperatura de baño durante 18 horas. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio 16 mg (0,03 mmol, 20,1 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,70 - 6,86 (m, 3H), 7,26 (t, 1H), 7,42 - 7,53 (m, 1H), 7,78 - 7,97 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,38 (s ancho, 2H), 8,44 - 8,57 (m, 2H), 10,07 (s, 1H).

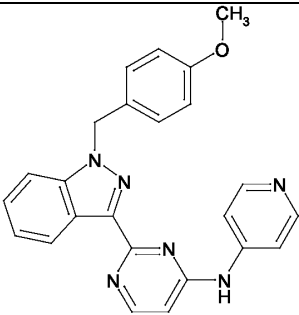
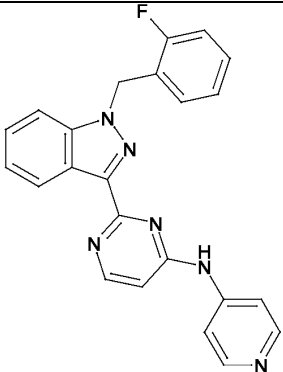
CL-EM:

tiempo de retención: 0,97 min

EM ES⁺: 459,1 [M+H]⁺

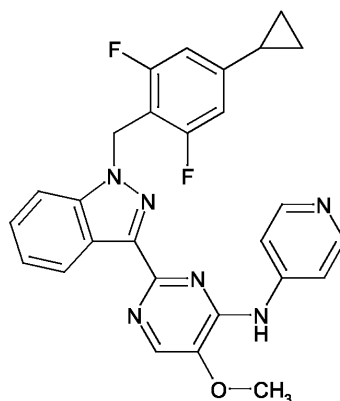
Procedimiento B

- Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

5-2		2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,70 (s, 3H), 5,72 (s, 2H), 6,90 (d, 3H), 7,28 (t, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,45 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,92 (s ancho, 2H), 8,37 - 8,55 (m, 3H), 8,58 (d, 1H), 10,13 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,86 min EM ES ⁺ : 409,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
5-3 MP = 1-7-1		2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,81 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,13 - 7,39 (m, 5H), 7,43 - 7,49 (m, 1H), 7,79 - 7,89 (m, 3H), 8,38 (d, 2H), 8,49 (d, 1H), 8,53 (d, 1H), 10,07 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,93 min EM ES ⁺ : 397,25 [M+H] ⁺

Ejemplo 6-1

Preparación de 2-[1-(4-ciclopropil-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-yl]-5-metoxi-N-(piridin-4-yl)pirimidin-4-amina



Se suspendieron 100 mg de 2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-12-1, 0,191 mmol, 1. equiv.) en 3 ml de tolueno seco. Se añadieron 21,3 mg de ácido ciclopropilborónico (0,248 mmol, 1,3 equiv.) 5,36 mg de triclorohexilfosfano (0,019 mmol, 0,1 equiv.), 142 mg de fosfato de potasio (0,669 mmol, 3,5 equiv.) y 50 µl de agua. Después se añadieron 2,15 mg de acetato de paladio (II) (0,01 mmol, 0,05 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 100 °C de temperatura de baño durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa dio

28,7 mg (0,06 mmol, 31 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,66-0,74 (m, 2H), 0,89-0,98 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 5,67 (s, 2H), 6,85 - 6,92 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,13 - 8,20 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,34 - 8,40 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 9,41 (s, 1H).

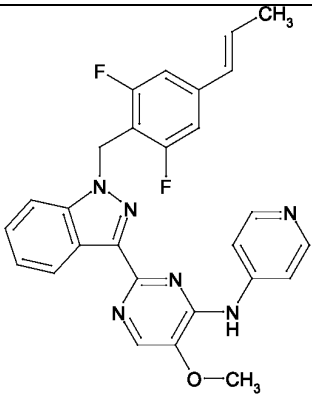
CL-EM:

tiempo de retención: 1,06 min

EM ES⁺: 485,1 [M+H]⁺

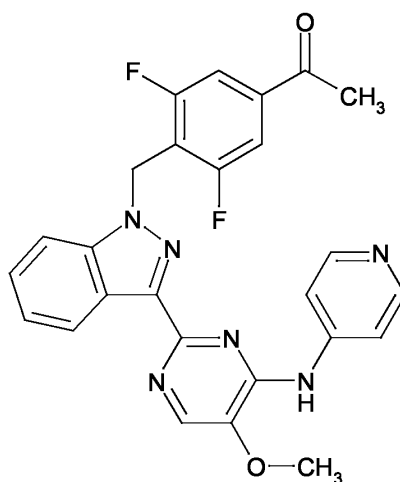
Procedimiento B

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

6-2 MP = 2-12-1		2-[1-(2,6-difluoro-4-[(1 <i>E</i>)-prop-1-en-1-il]bencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1,82 (d, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,73 (s, 2H), 6,33 - 6,55 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 3H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,14 - 8,22 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,37 - 8,42 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 9,40 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 8,67 min EM ES ⁺ : 485,1 [M+H] ⁺
-----------------------	--	--	---

Ejemplo 7-1

Preparación de 1-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)fenil]etanona



Paso 1: 2-[1-[4-(1-etoxietenil)-2,6-difluorobencil]-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

Se suspendieron 100 mg de 2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-12-1, 0,191 mmol, 1 equiv.) en toluol seco. Se añadieron 1,34 mg de dicloropaladio - trifenilfosfano (1:2) (0,002 mmol, 0,01 equiv.) y 71 µl de tributil(1-etoxietenil)estannano (0,21 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla se agitó durante 5 horas a 100 °C de temperatura de baño y durante 18 horas a 120 °C de temperatura de baño. Se

añadieron 5 mg de dicloropaladio - trifenilfosfano (1:2) (0,007 mmol, 0,035 equiv.) y 140 µl de tributil(1-etoxietenil)estannano (0,42 mmol, 2,4 equiv.) y 1 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona. La solución se agitó durante 3 días a 100 °C de temperatura de baño. Se añadieron 5 mg de dicloropaladio - trifenilfosfano (1:2) (0,007 mmol, 0,035 equiv.) y 140 µl de tributil(1-etoxietenil)estannano (0,42 mmol, 2,4 equiv.) y se agitó a 100 °C de nuevo durante 22 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 119 mg (0,2 mmol, 107 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 - 1,33 (t, 3H), 3,78 - 3,89 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 4,34 - 4,41 (d, 1H), 4,91 - 4,97 (d, 1H), 5,74 (s, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,43 - 7,64 (m, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,09 - 8,18 (dd, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,34 - 8,39 (dd, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,32 - 9,41 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,09 min

EM ES⁺: 515,1 [M+H]⁺

Procedimiento B

Paso 2: 1-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanona

Se disolvieron 119 mg de 2-{1-[4-(1-etoxietenil)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (0,231 mmol, 1 equiv.) y 66 mg de hidrato de ácido 4-metilbencensulfónico (1:1) (0,347 mmol, 1,5 equiv.) en 2,4 ml de etanol y 0,6 ml de agua. La mezcla se agitó durante una hora a 80 °C de temperatura de baño. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y solución saturada de carbonato ácido de sodio. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y purificación por HPLC preparativa para producir 26 mg (0,05 mmol, 22,7 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,54 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,82 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,87 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

CL-EM:

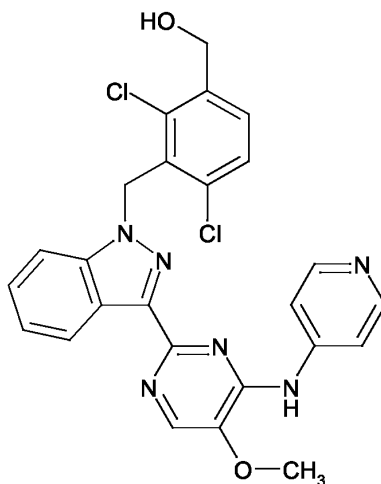
tiempo de retención: 0,95 min

EM ES⁺: 487,1 [M+H]⁺

Procedimiento B

Ejemplo 8-1

Preparación de [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol



Se suspendieron 80 mg de 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo (2-16-1, 0,149 mmol, 1. equiv.) en 2,4 ml de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió con un baño de hielo hasta +3 °C, y después se añadieron 254 µl de una solución de hidruro de litio y aluminio 1 M en tetrahidrofurano (0,254 mmol, 1,7 equiv.) gota a gota. El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después la mezcla se acidificó con ácido sulfúrico 2 M. La mezcla formó una suspensión que se retiró por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó al vacío a 60 °C durante 18 horas para producir 60 mg (0,11 mmol, 74,4 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,02 (s, 3H), 4,51 (s, 2H), 5,47 - 5,57 (m, 1H), 5,90 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,34 - 8,41 (m, 2H), 8,42 - 8,49 (m, 4H), 9,98 (s, 1H).

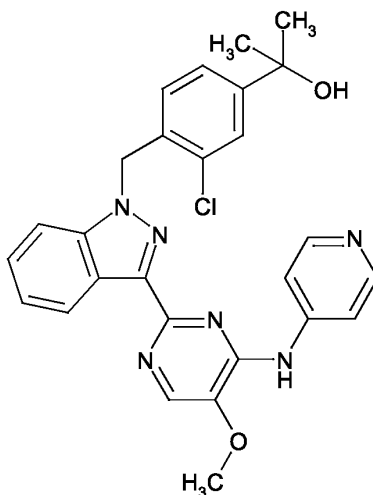
CL-EM:

tiempo de retención: 0,91 min
EM ES⁺: 507,3 [M+H]⁺

Procedimiento B

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

8-2 MP = 2-35-1		2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,59 - 2,67 (m, 2H), 3,51 (d, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,58 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 7,06 - 7,14 (m, 2H), 7,16 - 7,26 (m, 3H), 7,40 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,12 (dd, 2H), 8,31 - 8,46 (m, 4H), 9,42 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,87 min EM ES ⁺ : 453,22 [M+H] ⁺
8-3 MP = 2-41-1		2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-1-ol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,13 (s, 6H), 4,05 (s, 3H), 4,57 - 4,66 (m, 1H), 5,69 - 5,76 (m, 4H), 7,03 (d, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 3H), 7,37 - 7,48 (m, 2H), 7,79 (d, 1H), 8,32 - 8,54 (m, 6H), 9,97 - 10,04 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,87 min EM ES ⁺ : 481,4 [M+H] ⁺ Procedimiento B
8-4 MP = 39-1		[4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-il]metanol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,99 (s, 3H), 4,01 (c, 2H), 4,67 (d, 2H), 5,64 (s, 2H), 5,96 (t, 1H), 6,76 (m, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,32 - 8,44 (m, 4H), 8,82 (d, 1H), 9,52 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 1): tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 481,4 [M+H] ⁺

Ejemplo 9-1Preparación de 2-[3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)fenil]propan-2-ol

Se suspendieron 36 mg de 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo (2-11-1, 0,072 mmol, 1. equiv.) en 583 μ l de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se enfrió con una mezcla de congelamiento a -75 °C. Después se añadieron 90 μ l de solución de metililitio en éter dietílico 1,6 M (0,144 mmol, 2 equiv.) gota a gota. La mezcla de congelamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió con una mezcla de congelamiento a -75 °C. Se añadieron 90 μ l de solución de metililitio en éter dietílico 1,6 M (0,144 mmol, 2 equiv.) gota a gota de nuevo. La mezcla de congelamiento se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante otras 24 horas. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa para producir 3,5 mg (0,01 mmol, 9,3 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,34 (s, 6H), 4,01 (s, 3H), 5,11 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,21 - 7,27 (m, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,10 - 8,15 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,46 (d, 1H), 9,41 (s, 1H).

CL-EM:

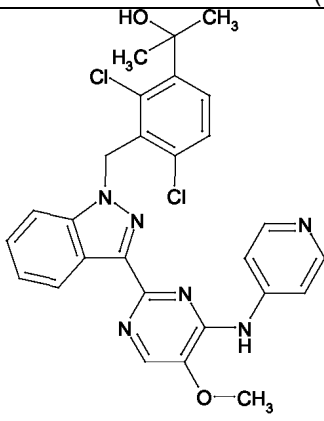
tiempo de retención: 0,99 min

EM ES $^+$: 501,2 [M+H] $^+$

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

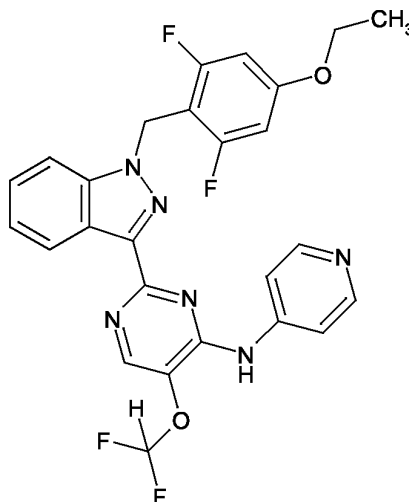
9-2 MP = 2-35-1		1-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-2-ol	RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,94 (s, 6H), 1,18 - 1,22 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 4,24 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 7,03 - 7,25 (m, 5H), 7,38 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,12 (dd, 2H), 8,32 - 8,46 (m, 4H), 9,40 - 9,45 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES $^+$: 481,26 [M+H] $^+$
-----------------------	--	--	---

(continuación)

9-3 MP = 2-16-1		2-[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-3-il}metil)fenil]propan-2-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,51 (s, 6H), 4,00 (s, 3H), 5,37 (s, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,22 - 7,28 (t, 1H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,86 - 7,91 (m, 2H), 8,14 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,37 (d, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,35 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,09 min EM ES ⁺ : 535,2 [M+H] ⁺
-----------------------	---	---	---

Ejemplo 10-1

Preparación de 5-(difluorometoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



5

Se suspendieron 100 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-1, 0,211 mmol, 1. equiv.) en 843 µl de solución acuosa de hidróxido de potasio al 30 % (5,72 mmol, 27 equiv.) y 843 µl de acetonitrilo. La suspensión se enfrió con una mezcla de congelamiento a -75 °C. Se añadieron 93 µl de 2-cloro-2,2-difluoro-1-feniletanona (0,632 mmol, 3 equiv.) gota a gota. La mezcla de congelamiento se retiró. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C de temperatura de baño durante 4 horas. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa proporcionó 4 mg (0,01 mmol, 3,2 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,30 (t, 3H), 4,05 (c, 2H), 5,73 (s, 2H), 6,81 (d, 2H), 7,16 - 7,48 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,12 - 8,17 (m, 2H), 8,44 - 8,49 (m, 3H), 8,54 (s, 1H), 9,71 (s, 1H).

15

CL-EM:

tiempo de retención: 1,65 min

EM ES⁺: 525,02 [M+H]⁺

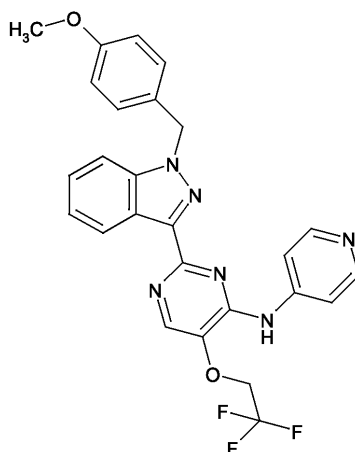
20

Los siguientes compuestos también se formaron durante el mismo procedimiento:

10-2 MP = 3-1		5-(difluorometoxi)-N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,72 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,16 - 7,25 (m, 1H), 6,97 - 7,47 (t, 2H), 7,34 - 7,60 (m, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,46 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,15 min EM ES ⁺ : 575,1 [M+H] ⁺
10-3 MP = 3-1		4-[(difluorometil)(piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,29 (t, 4H), 4,04 (c, 3H), 5,63 (s, 2H), 6,71 - 6,79 (m, 2H), 7,04 (s ancho, 1H), 7,20 (t, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,49 - 7,71 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 8,15 (s, 1H), 8,41 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,10 min EM ES ⁺ : 525,0 [M+H] ⁺

Ejemplo 11-1

Preparación de 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina



5

10

Se disolvieron 143 mg de 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-2, 0,337 mmol, 1 equiv.) en 500 µl de DMF seca. Después se añadieron 117 mg de trifluorometansulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (0,505 mmol, 1,5 equiv.), 93,1 mg de carbonato de potasio (0,674 mmol, 2 equiv.) y 24 µl de acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó a 150 °C durante 30 minutos en un microondas. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y TLC preparativa para producir 7,7 mg (0,01 mmol, 3,9 %) del compuesto diana analíticamente puro.

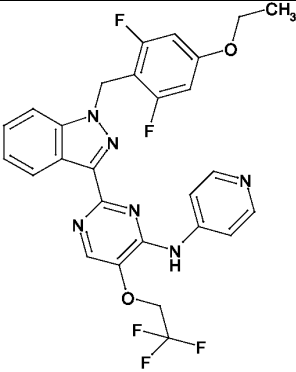
15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 4,95 - 5,08 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,83 - 6,90 (m, 2H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,36 - 7,45 (m, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,00 - 8,11 (m, 2H), 8,35 - 8,52 (m, 4H), 9,32 (s, 1H).
CL-EM:

tiempo de retención: 1,03 min
EM ES+: 507,1 [M+H]⁺

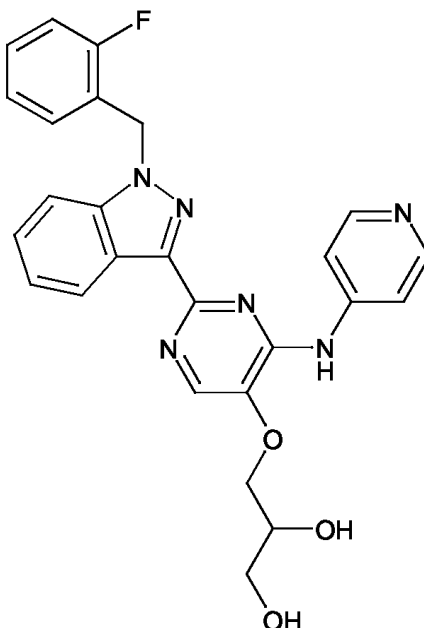
Procedimiento B

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

11-2 MP = 3-1		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,28 (t, 3H), 4,04 (c, 2H), 5,03 (c, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,79 (d, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 2H), 8,40 - 8,46 (m, 3H), 8,50 (s, 1H), 9,32 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,11 min EM ES+: 557,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
---------------------	---	---	---

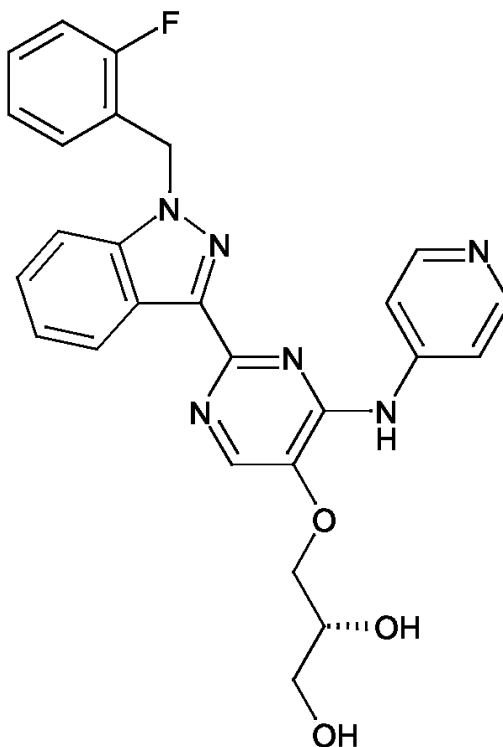
Ejemplo 12-1

Preparación de 3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol



- 10 Se suspendieron 25,0 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-3, 0,06 mmol, 1 equiv.), 28,2 mg de 3-bromo-propan-1,2-diol (0,18 mmol, 3 equiv.) y 41,9 mg de carbonato de potasio (0,30 mmol, 5 equiv.) en 466 µl de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C de temperatura de baño de aceite durante 18 horas. Después la mezcla se repartió entre una solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo otra vez con acetato de etilo y una vez con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía preparativa en capa delgada para producir 2,60 mg (5,34 µmol, 9 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- 15 CL-EM:

- 20 tiempo de retención: 1,00 min
EM ES+: 487,41 [M+H]⁺

Ejemplo 12-2Preparación de (2*R*)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol

Paso 1: 5-[[[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

Se suspendieron 200 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-3, 0,49 mmol, 1 equiv.), 94,6 mg de 2,2-dimetil-4(*R*)-4-bromometil-1,3-dioxolano (0,49 mmol, 1 equiv.) y 134 mg de carbonato de potasio (0,97 mmol, 2 equiv.) en 3,7 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C de temperatura de baño de aceite durante 18 horas. Se añadieron 201 mg de carbonato de potasio (1,46 mmol, 3 equiv.) y la mezcla se agitó a 90 °C de temperatura de baño de aceite durante otras 24 horas. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 126 mg (0,27 mmol, 44 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,29 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 3,86 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,27 (dd, 2H), 4,54 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 7,40 - 7,47 (m, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 2H), 8,38 - 8,46 (m, 4H), 9,11 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,00 min

EM ES⁺: 527,39 [M+H]⁺

Paso 2: clorhidrato de (2*R*)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol (1:1)

Se disolvieron 124 mg de 5-[[[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (0,24 mmol, 1. equiv.) en 12 ml de acetonitrilo. Se añadieron 515 µl de cloruro de hidrógeno conc. (6,00 mmol, 20,8 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se retiró por filtración y se lavó con acetonitrilo. El precipitado se secó a 45 °C al vacío para producir 119 mg (0,23 mmol, 97 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO *d*₆): δ [ppm]= 3,49 (m, 2H), 3,94 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 4,73 (s ancho, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,15 (td, 1H), 7,19 - 7,30 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,46 (td, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,75 (d, 2H), 10,72 (s, 1H), 14,82 (s ancho, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,86 min

EM ES⁺: 487,34 [M+H]⁺

Paso 3: (2*R*)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol

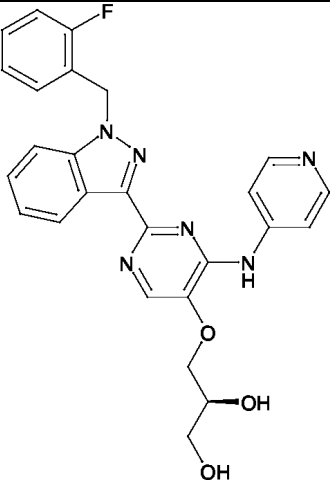
Se disolvieron 84,5 mg de clorhidrato de (2*R*)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol (1:1) en agua. Se añadió solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se retiró por filtración y se lavó con agua para producir 52,9 mg (0,11 mmol, 67 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,50 (d, 2H), 3,85 - 3,97 (m, 1H), 4,01 - 4,13 (m, 1H), 4,23 - 4,30 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,20 - 5,27 (m, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,11 - 7,39 (m, 5H), 7,44 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,99 - 8,07 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,39 - 8,46 (m, 3H), 9,14 (s, 1H).

CL-EM (quiral):

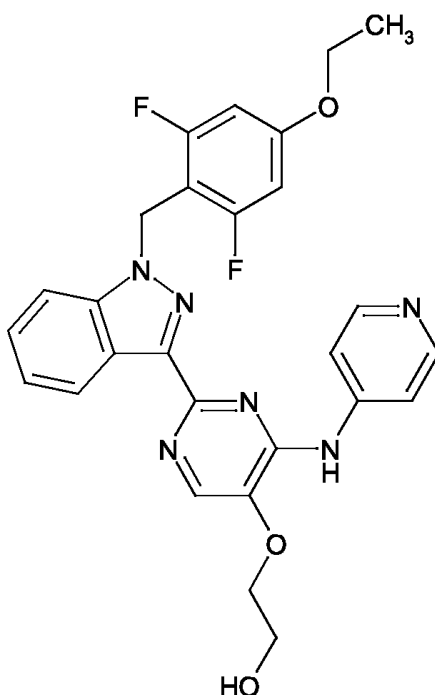
tiempo de retención: 0,85 min
EM ES⁺: 487,35 [M+H]⁺

El siguiente enantiómero se preparó de acuerdo con el mismo procedimiento usando el material de partida indicado (MP = material de partida) y 2,2-dimetil-4(S)-4-bromometil-1,3-dioxalano:

12-3 MP = 3-3		(2 <i>S</i>)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 3,50 (d, 2H), 3,86 - 3,98 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 4,19 - 4,30 (m, 1H), 4,79 (s, 1H), 5,25 (d, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,11 - 7,39 (m, 5H), 7,44 (t, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,01 - 8,07 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,39 - 8,47 (m, 3H), 9,14 (s, 1H). CL-EM (quiral): tiempo de retención: 0,90 min EM ES ⁺ : 487,21 [M+H] ⁺
---------------------	--	---	---

Ejemplo 13-1

Preparación de 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol



Paso 1:

Se suspendieron 182 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-1, 0,383 mmol, 1 equiv.), 110 mg de (2-bromoetoxi)(*tert*-butil)dimetilsilano (0,459 mmol, 1,2 equiv.) y 159 mg de carbonato de potasio en 3 ml de DMF seca en una atmósfera de nitrógeno y se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío para producir 224 mg (0,32 mmol, 82,3 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 0,00 (s, 6H), 0,79 (s, 9H), 1,25 (t, 3H), 4,01 (d, 4H), 4,30 - 4,39 (m, 2H), 5,65 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,23 (t, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,07 - 8,14 (m, 2H), 8,34 - 8,45 (m, 4H), 9,07 - 9,14 (m, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,70 min

EM ES⁺: 633,4 [M+H]⁺

Paso 2:

Se disolvieron 224 mg de 5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (0,337 mmol, 1. equiv.) en 3 ml de dioxano seco en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 442 µl de solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M y se obtuvo inmediatamente una suspensión. Esta suspensión se agitó durante 30 minutos. Después se añadieron 10 ml de una solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio. La suspensión se retiró por filtración y se lavó con agua para producir 210 mg (0,34 mmol, 97,0 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,28 (t, 3H), 3,83 (d, 2H), 4,04 (c, 2H), 4,24 (t, 2H), 5,11 (s ancho, 1H), 5,68 (s, 2H), 6,75 - 6,84 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,09 - 8,14 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,41 - 8,48 (m, 3H), 9,12 (s, 1H).

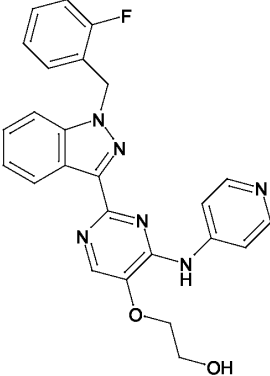
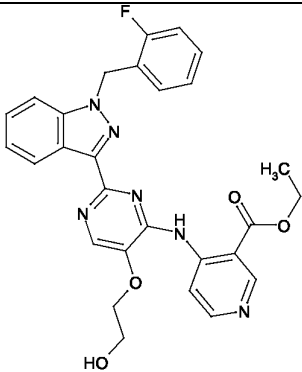
CL-EM:

tiempo de retención: 0,95 min

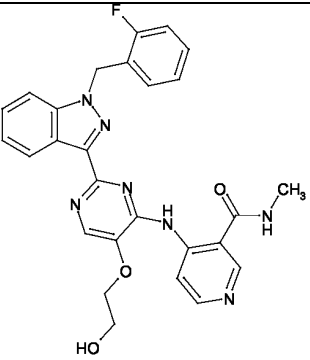
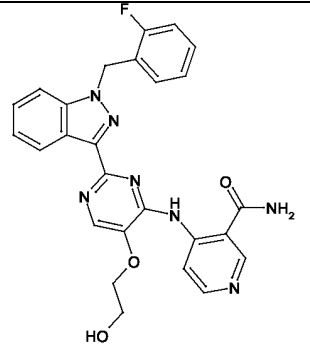
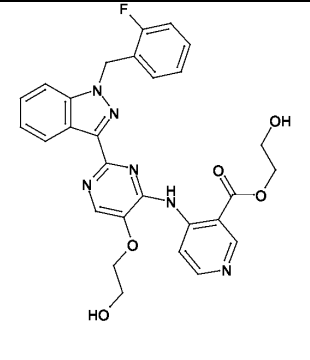
EM ES⁺: 519,4 [M+H]⁺

Procedimiento B

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento en dos pasos usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

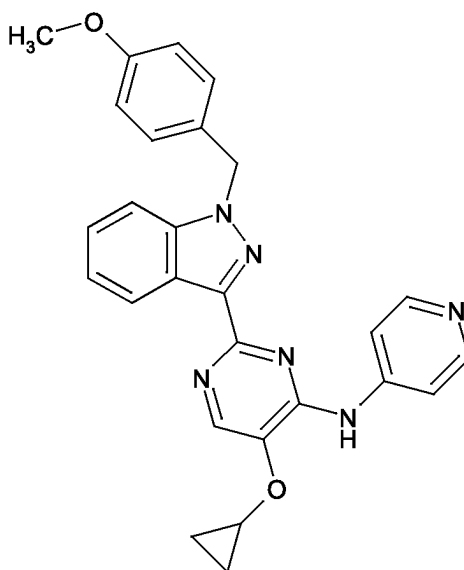
13-2 MP = 3-3		2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 3,77 - 3,85 (m, 2H), 4,22 (t, 2H), 5,10 (t, 1H), 5,78 (s, 2H), 7,12 - 7,39 (m, 5H), 7,44 (td, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,04 - 8,09 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,40 - 8,46 (m, 3H), 9,17 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 457,32 [M+H] ⁺
13-3 MP = 30-3		4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1,35 (t, 3H), 3,83 (c, 2H), 4,33 (t, 2H), 4,40 (c, 2H), 4,90 (t, 1H), 5,79 (s, 2H), 7,12 - 7,39 (m, 5H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 9,02 - 9,09 (m, 1H), 9,29 (d, 1H), 11,23 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,12 min EM ES ⁺ : 529,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)

13-4 MP = 13-3	 (derivado de 13-3 por amidación y desililación posterior)	4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxiethoxy)pirimidin-4-il}amino)-N-metilpiridin-3-carboxamida	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 2,81 (d, 3H), 3,83 (c, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,83 (t, 1H), 5,79 (s, 2H), 7,12 - 7,38 (m, 5H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,42 - 8,47 (m, 2H), 8,50 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,91 (d, 1H), 9,15 (d, 1H), 11,91 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,93 min EM ES⁺: 514,4 [M+H]⁺ Procedimiento B
13-5 MP = 30-1		4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxiethoxy)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida	CL-EM: tiempo de retención: 0,96 min EM ES⁺: 500,1 [M+H]⁺ Procedimiento B
13-6 MP = 30-2		4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxiethoxy)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de 2-hidroxiethyl	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,69 - 3,77 (m, 2H), 3,79 - 3,88 (m, 2H), 4,28 - 4,40 (m, 4H), 4,86 - 4,94 (m, 1H), 4,96 - 5,04 (m, 1H), 5,76 - 5,83 (m, 2H), 7,13 - 7,40 (m, 5H), 7,46 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,30 (d, 1H), 11,22 - 11,27 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,15 min EM ES⁺: 545,0 [M+H]⁺ Procedimiento B

Ejemplo 14-1

Preparación de 5-(ciclopropiloxi)-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se suspendieron 100 mg de 2-[1-(4-metoxibencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-2, 0,236 mmol, 1. equiv.), 34,2 mg de bromociclopropano (0,283 mmol, 1,2 equiv.), 44,9 mg de cloruro de cobre (I) (0,236 mmol, 1 equiv.) y 154 mg de carbonato de cesio (0,471 mmol, 2 equiv.) en 3 ml de DMF seca. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C de temperatura de baño durante 18 horas. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera incluyendo un precipitado que se separó por filtración. El precipitado se purificó mediante HPLC preparativa para producir 2,58 mg (0,047 mmol, 2 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,65 (s, 3H), 4,90 (d, 2H), 5,19 - 5,40 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 6,01 - 6,18 (m, 1H), 6,85 (d, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,34 (t, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 8,28 (s ancho, 1H), 8,43 (dd, 3H), 8,57 (s ancho, 2H).

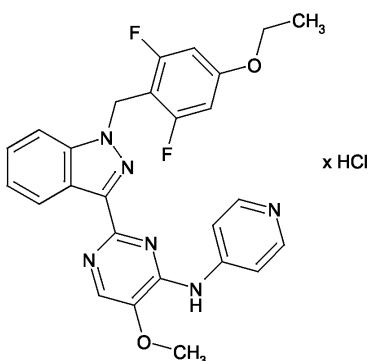
CL-EM:

tiempo de retención: 0,95 min

EM ES⁺: 465,1 [M+H]⁺ Procedimiento B

Ejemplo 15-1

Preparación de clorhidrato de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1)



Se disolvieron 150 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-5-1, 0,307 mmol, 1. equiv.) en una mezcla de 5,9 ml de diclorometano seco y 2,5 ml de metanol seco. Se añadieron 0,25 ml de solución de cloruro de hidrógeno en metanol 1,25 M. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después la mezcla se concentró al vacío para producir 161 mg (0,29 mmol, 95,9 %) del compuesto diana analíticamente puro.

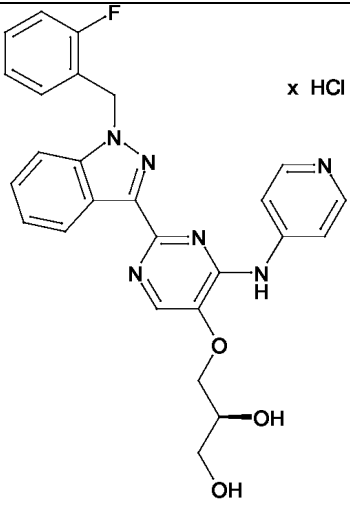
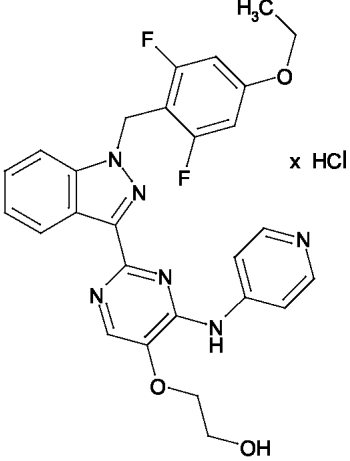
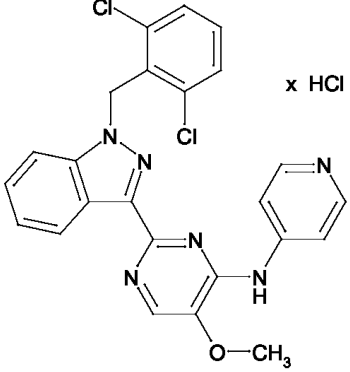
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,93 - 4,08 (m, 5H), 5,66 (s, 2H), 6,72 - 6,82 (m, 2H), 7,24 (t, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,34 (d, 2H), 8,39 - 8,48 (m, 4H), 9,85 (s, 1H).

CL-EM:

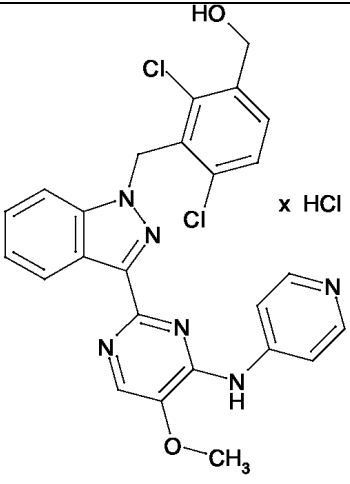
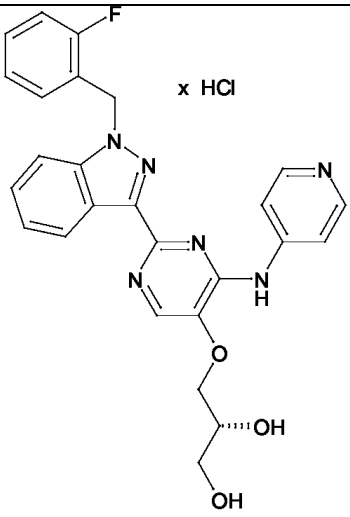
tiempo de retención: 1,08 min

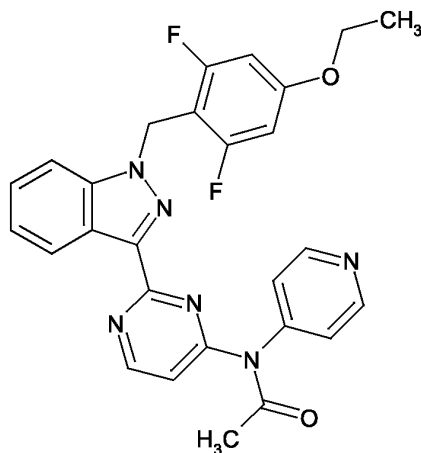
EM ES⁺: 489,1 [M+H]⁺

Procedimiento B

15-2 MP = 12-2		clorhidrato de (2 <i>S</i>)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol (1:1)	RMN ¹H (600 MHz, DMSO d₆): δ [ppm]= 3,50 - 3,58 (m, 2H), 3,95 - 4,01 (m, 1H), 4,18 (dd, 1H), 4,38 (dd, 1H), 5,85 (s, 2H), 7,18 (td, 1H), 7,24 - 7,28 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 7,35 - 7,40 (m, 1H), 7,49 (ddd, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,68 (d, 2H), 8,76 (d, 2H), 10,69 (s, 1H), 14,79 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,87 min EM ES⁺: 487,45 [M+H]⁺
15-3 MP = 13-1		clorhidrato de 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol (1:1)	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,81 (d, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,26 (t, 2H), 5,09 (s ancho, 1H), 5,66 (s, 2H), 6,73 - 6,81 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,33 - 8,44 (m, 3H), 8,45 - 8,54 (m, 3H), 9,74 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,04 min EM ES⁺: 519,1 [M+H]⁺ Procedimiento B
15-4 MP = 2-9-1		clorhidrato de 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]-5-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1)	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,39 - 7,53 (m, 2H), 7,56 - 7,62 (m, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,27 (d, 2H), 8,37 - 8,43 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 9,69 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,05 min EM ES⁺: 476,9 [M+H]⁺

(continuación)

15-5 MP = 8-1		clorhidrato de [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol (1:1)	RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,96 - 4,02 (m, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,47 - 5,55 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,55 - 7,66 (m, 2H), 7,90 (d, 1H), 8,09 - 8,15 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,32 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,99 min EM ES⁺: 507,0 [M+H]⁺ Procedimiento B
15-6 MP = 12-3		clorhidrato de (2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propan-1,2-diol (1:1)	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,43 - 3,54 (m, 2H), 3,90 - 3,98 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,34 (dd, 1H), 5,82 (s, 2H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 7,19 - 7,38 (m, 4H), 7,46 (ddd, 1H), 7,80 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,65 (d, 2H), 8,74 (d, 2H), 10,72 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,86 min EM ES⁺: 487,34 [M+H]⁺

Ejemplo 16-1Preparación de *N*-{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}-*N*-(piridin-4-il)acetamida

5

Se disolvieron 100 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (5-1-1, 0,218 mmol, 1. equiv.) en 2 ml de diclorometano seco. Se añadieron primero 94 µl de *N,N*-dietiletanamina seca (0,676 mmol, 3,1 equiv.) y después 23 µl de cloruro de acetilo (0,327 mmol, 1,5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las

10

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y TLC preparativa para producir 29,8 mg (0,06 mmol, 26,8 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 2,08 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,61 (s, 2H), 6,63 - 6,75 (m, 2H), 6,85 - 6,93 (m, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,36 (ddd, 1H), 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,73 - 8,83 (m, 3H).

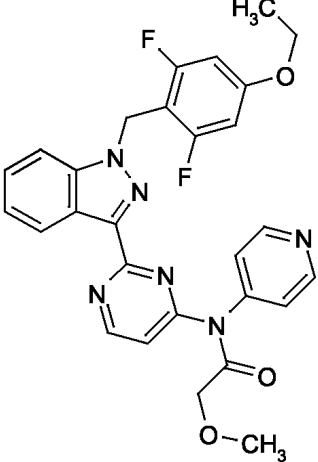
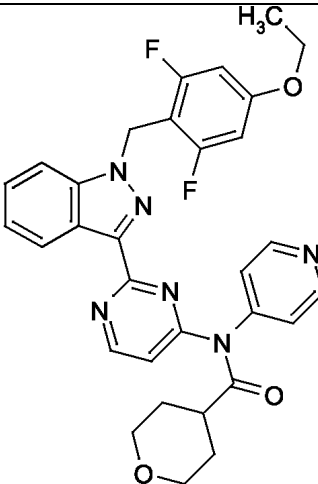
CL-EM:

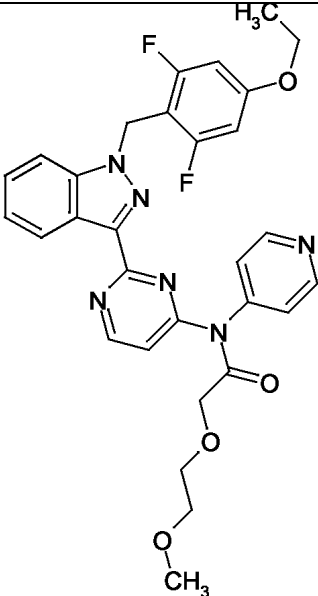
tiempo de retención: 1,21 min

EM ES⁺: 501,1 [M+H]⁺

Procedimiento B

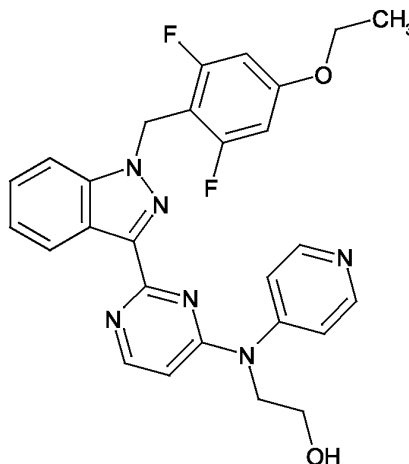
- 10 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

16-2 MP = 5-1-1		<i>N</i> -{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-metoxi- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (s, 3H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 4,11 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 5,72 (s, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,90 - 7,00 (m, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,38 (t, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,70 - 7,77 (m, 2H), 8,72 - 8,84 (m, 3H). CL-EM: tiempo de retención: 1,22 min EM ES ⁺ : 531,1 [M+H] ⁺ Procedimiento B
16-3 MP = 5-1-1		<i>N</i> -{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]pirimidin-4-il}- <i>N</i> -(piridin-4-il)tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-carboxamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 1,59 - 1,83 (m, 4H), 2,71 - 2,84 (m, 1H), 3,00 - 3,13 (m, 2H), 3,76 (d, 2H), 3,95 - 4,04 (m, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,67 - 6,75 (m, 2H), 6,99 (t, 1H), 7,36 - 7,44 (m, 2H), 7,49 - 7,53 (m, 2H), 7,62 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,71 - 8,76 (m, 2H), 8,80 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,25 min EM ES ⁺ : 571,2 [M+H] ⁺ Procedimiento B

(continuación)			
16-4 MP = 5-1-1		<i>N</i> -{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1 <i>H</i> -indazol-3-il]pirimidin-4-il}-2-(2-metoxietoxi)- <i>N</i> -(piridin-4-il)acetamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 1,18 - 1,31 (m, 3H), 3,12 - 3,16 (m, 3H), 3,34 (dd, 2H), 3,51 (dd, 2H), 4,00 (d, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,62 (s, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,95 (t, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,51 - 7,56 (m, 2H), 7,69 - 7,77 (m, 2H), 8,74 - 8,77 (m, 2H), 8,80 (d, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,22 min EM ES ⁺ : 575,2 [M+H] ⁺ Procedimiento B

Ejemplo 17-1

Preparación de 2-[[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]pirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]etanol



5

Se suspendieron 120 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (5-1-1, 0,262 mmol, 1. equiv.) en 12 ml de DMF seca. Se añadieron 426 mg de carbonato de cesio (1,31 mmol, 5 equiv.) y 142 mg de 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano (1,31 mmol, 5 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60 °C de temperatura de baño durante 18 horas. Se añadieron 142 mg de 2-óxido de 1,3,2-dioxatolano (1,31 mmol, 5 equiv.) y la mezcla se agitó a 60 °C de temperatura de baño durante otras 22 horas. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y TLC preparativa para producir 14,2 mg (0,03 mmol, 10,5 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10

15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,64 - 3,76 (m, 2H), 4,01 (c, 2H), 4,11 (t, 2H), 4,91 (t, 1H), 5,64 (s, 2H), 6,66 - 6,80 (m, 3H), 7,13 (t, 1H), 7,42 (t, 1H), 7,47 - 7,53 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,37 (d, 1H), 8,54 - 8,62 (m, 2H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,96 min

20

EM ES⁺: 503,1 [M+H]⁺

Procedimiento B

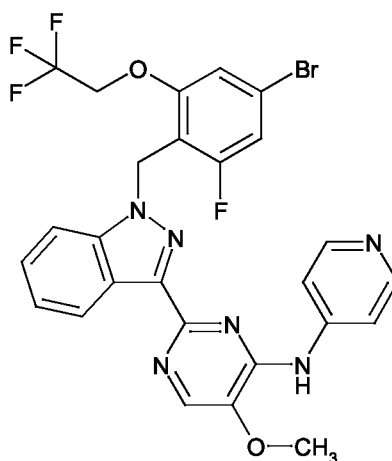
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida

indicados (MP = material de partida):

17-2 MP = 5-1-1		(3-[[[2-[1-(4-ethoxy-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-yl]pirimidin-4-yl](piridin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il)metanol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 3,65 (d, 2H), 4,03 (c, 2H), 4,35 (d, 2H), 4,57 (d, 2H), 4,83 (s, 2H), 5,39 (t, 1H), 5,75 (s, 2H), 6,79 - 6,86 (m, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,54 (ddd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,38 - 8,55 (m, 3H), 8,63 (d, 2H), 8,81 (d, 1H), 11,45 (s ancho, 1H).
-----------------------	--	---	---

Ejemplo 18-1

Preparación de 2-{1-[4-bromo-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxy)bencil]-1H-indazol-3-il}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 38,2 mg de 2,2,2-trifluoroetanol (0,382 mmol, 2 equiv.) en 1,5 ml de DMF seca en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 16,8 mg de hidruro de sodio 60 % en aceite de parafina (0,42 mmol, 2,2 equiv.). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadieron 100 mg de 2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-12-1, 0,191 mmol, 1 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua gota a gota. La suspensión se retiró por filtración. El precipitado se secó a 50 °C al vacío. El precipitado se purificó mediante HPLC preparativa para producir 34 mg (0,05 mmol, 28 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 4,82 (c, 2H), 5,60 (s, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,39 - 7,46 (m, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,10 - 8,16 (m, 3H), 8,32 (s, 1H), 8,35 - 8,39 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 9,38 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,05 min

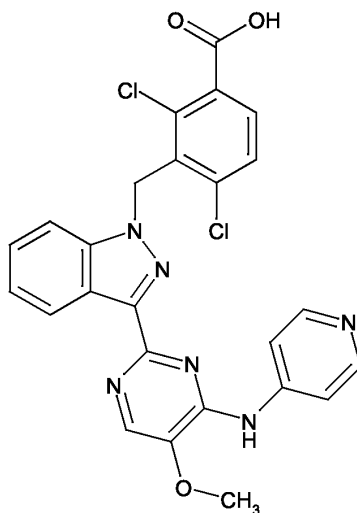
EM ES⁺: 605,0 [M+H]⁺

Se obtuvo el siguiente compuesto como segundo producto:

18-2 MP = 2-12-1		2-({1-[4-bromo-2-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl]-1H-indazol-3-yl}-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 4,82 (c, 4H), 5,55 (s, 2H), 7,16 - 7,22 (t, 1H), 7,26 (s, 2H), 7,38 (ddd, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,02 - 8,06 (m, 2H), 8,29 - 8,34 (m, 3H), 8,41 (d, 1H), 9,33 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,12 min EM ES ⁺ : 685,0 [M+H] ⁺ Procedimiento B
------------------------	--	--	--

Ejemplo 19-1

Preparación de ácido 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico



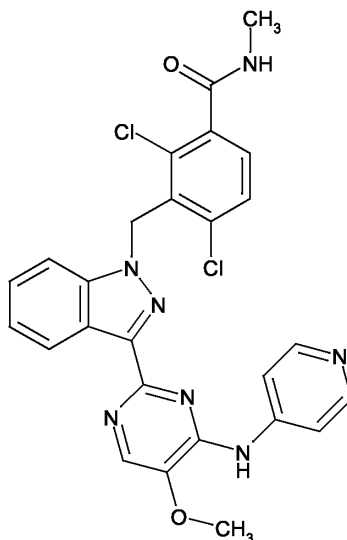
- 5 Se disolvió 1 g de 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo (2-16-1, 1,868 mmol, 1. equiv.) en 19 ml de THF seco y 2,2 ml de metanol. Se añadieron 4,67 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio 2 M (9,34 mmol, 5 equiv.). La mezcla se agitó durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se repartió entre ácido cítrico (pH 3) y acetato de etilo. Este procedimiento dio un precipitado de color blanco que se retiró por filtración y se secó durante tres días para producir 992 mg (1,86 mmol, 99,8 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,99 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,44 - 7,54 (m, 1H), 7,62 - 7,66 (m, 2H), 7,84 - 7,94 (m, 1H), 8,07 - 8,16 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,35 - 8,42 (m, 2H), 8,49 (d, 1H), 9,33 (s, 1H)
CL-EM:

15 tiempo de retención: 0,96 min
EM ES⁺: 521,1 [M+H]⁺

El siguiente compuesto se obtuvo de acuerdo con el mismo procedimiento usando el material de partida indicado (MP):

19-2 MP = 4-14		ácido ((2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il)oxi)acético	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,24 (t, 3H), 4,00 (c, 2H), 5,04 (d, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,78 (m, 2H), 7,26 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,39 (d, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,53-8,63 (m, 4H), 10,58 (s, 1H), 14,33 (s ancho, 1H). CL-EM (Procedimiento 1): tiempo de retención: 1,03 min EM ES ⁺ : 481,4 [
----------------------	--	--	--

Ejemplo 20-1Preparación de 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)-*N*-metilbenzamida

Se disolvieron 100 mg de ácido 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)benzoico (19-1, 0,192 mmol, 1. equiv.) en 0,953 ml de sulfóxido de dimetilo seco. Se añadieron 80,2 mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanaminio (0,211 mmol, 1,1 equiv.), 67 μ l de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (0,384 mmol, 2 equiv.) y 96 μ l de 2 *N* metilamina en tetrahidrofurano en ese orden. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 80,2 mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanaminio (0,211 mmol, 1,1 equiv.), 67 μ l de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (0,384 mmol, 2 equiv.) y 96 μ l de metilamina 2 *N* en tetrahidrofurano en ese orden de nuevo dos veces y se agitó cada vez a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C de temperatura de baño durante otras 2 horas. Después la mezcla se retiró por filtración purificando mediante HPLC preparativa para producir 15 mg (0,03 mmol, 14,3 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,68 (d, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 1H), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 7,87 - 7,98 (m, 1H), 8,07 - 8,23 (m, 2H), 8,32 - 8,50 (m, 5H), 9,33 (s, 1H)

CL-EM:

tiempo de retención: 0,92 min

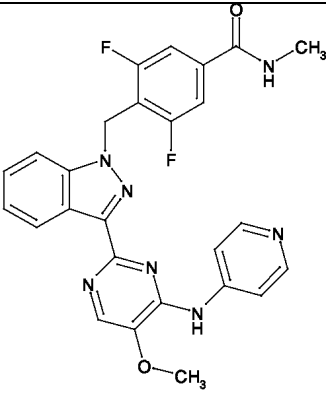
EM ES⁺: 534,2 [M+H]⁺

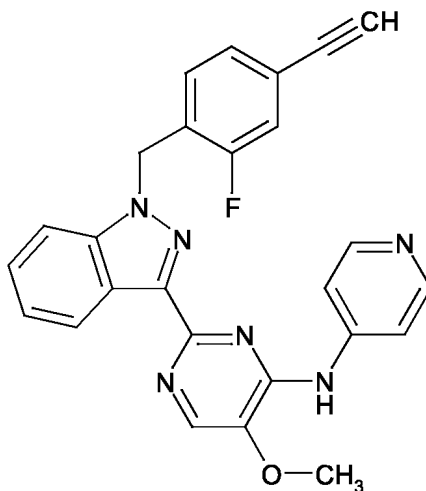
- Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP):

20-2 MP = 19-1		2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,19 - 7,33 (m, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 2H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,85 - 7,97 (m, 2H), 8,06 - 8,22 (m, 2H), 8,32 (s, 4H), 9,23 - 9,42 (m, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 0,91 min EM ES ⁺ : 520,1 [M+H] ⁺
----------------------	--	---	---

(continuación)

20-3 MP = 19-1		2,4-dicloro-3-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)- <i>N,N</i> -dimetilbenzamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2,64 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,77 - 6,01 (m, 2H), 7,25 (t, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,44 - 7,53 (m, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,84 - 7,96 (m, 1H), 8,06 - 8,18 (m, 2H), 8,26 - 8,41 (m, 3H), 8,49 (d, 1H), 9,31 (s, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 0,98 min EM ES ⁺ : 548,2 [M+H] ⁺
20-4 MP = 19-1		2,4-dicloro- <i>N</i> -(2-hidroxietyl)-3-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)benzamida	RMN ¹ H (400 MHz, Cloroformo- <i>d</i>): δ [ppm]= 3,62 - 3,73 (m, 2H), 3,81 - 3,91 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 5,90 (s, 2H), 6,69 - 6,81 (m, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,45 - 7,56 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,97 (d, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,48 (d, 2H), 8,64 (d, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 0,89 min EM ES ⁺ : 564,2 [M+H] ⁺
20-5 MP = 19-1		[2,4-dicloro-3-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)fenil(morfolin-4-il)metanona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2,99 - 3,11 (m, 2H), 3,37 - 3,45 (m, 2H), 3,56 - 3,64 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 5,91 (s, 2H), 7,28 (t, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,47 - 7,55 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,36 - 8,44 (m, 2H), 8,46 - 8,50 (m, 4H), 10,08 (s ancho, 1H) CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 590,1 [M+H] ⁺

(continuación)			
20-6 MP = 19-1		3,5-difluoro-4-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il]metil)- <i>N</i> -metilbenzamida	RMN ¹ H (300 MHz, METANOL- <i>d</i> ₄): δ [ppm]= 2,91 (s, 3H), 4,13 (s, 3H), 5,77 - 5,82 (m, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 1H), 7,44 (td, 1H), 7,60 (d, 3H), 8,47 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,59 - 8,67 (m, 4H). CL-EM: tiempo de retención: 0,80 min EM ES ⁺ : 502,1 [M+H] ⁺

Ejemplo 21-1Preparación de 2-[1-(4-etinil-2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina**5 Paso 1: 2-[1-(2-fluoro-4-[(trimetilsilil)etinil]bencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina**

Se suspendieron 144,7 mg de 2-[1-(2-fluoro-4-yodobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-201, 0,262 mmol, 1 equiv.), 6,02 mg de (1*E*,4*E*)-1,5-difenilpenta-1,4-dien-3-ona - paladio (2:1) (0,01 mmol, 0,04 equiv.), 2,0 mg de ioduro de cobre (I) (0,01 mmol, 0,04 equiv.), y 13,7 mg de trifenilfosfano (0,052 mmol, 0,2 mmol) en 2,6 ml de *N,N*-dietiletanamina seca y se purgó con nitrógeno. Después se añadieron 3,86 ml de etinil(trimetil)silano (1,57 mmol, 6 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío. El producto en bruto se usó sin purificación adicional en paso 2.

CL-EM:

tiempo de retención: 1,14 min
EM ES⁺: 523,4 [M+H]⁺

15 Procedimiento B**Paso 2: 2-[1-(4-etinil-2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina**

Se disolvieron 37,3 mg de 2-[1-(2-fluoro-4-[(trimetilsilil)etinil]bencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (0,071 mmol, 1. equiv.) en 1,0 ml de tetrahidrofurano seco. Se añadieron 71 µl de una solución de fluoruro de *N,N,N*-tributilbutan-1-amonio en tetrahidrofurano 1 M (0,071 mmol, 1 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después la mezcla se repartió entre una solución acuosa parcialmente saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa en acetato de etilo/metanol 7:3 para producir 23,2 mg (0,05 mmol, 68,4 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 4,28 (s, 1H), 5,79 (s, 2H), 7,20 - 7,31 (m, 3H), 7,34 - 7,48 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 8,07 - 8,13 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,44 (d, 1H), 9,41 (s, 1H).

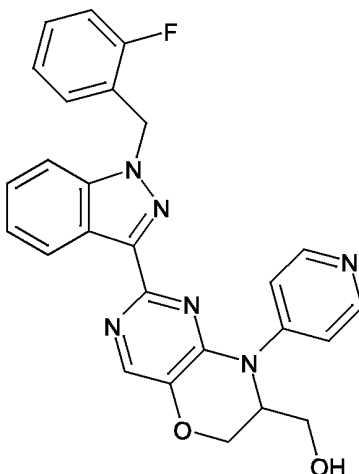
CL-EM:

tiempo de retención: 0,91 min
EM ES⁺: 451,4 [M+H]⁺

Procedimiento B

5 **Ejemplo 22-1**

Preparación de {2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6*H*-pirimido[5,4-*b*][1,4]oxazin-7-il}metanol



Se suspendieron 25 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol (3-3, 0,061 mmol, 1. equiv.), 28,2 mg de 3-bromopropan-1,2-diol (0,182 mmol, 3 equiv.) y 41,9 mg de carbonato de potasio (0,303 mmol, 5 equiv.) en 470 μ l de DMF seca en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C de temperatura de baño durante 18 horas. Después la mezcla se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de sodio y acetato de etilo. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo y una vez con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa en diclorometano/metanol 9:1 para producir 6,26 mg (0,01 mmol, 19,8 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 3,53 - 3,67 (m, 2H), 4,14 - 4,23 (m, 1H), 4,25 - 4,32 (m, 1H), 4,53 - 4,61 (m, 1H), 5,26 - 5,33 (m, 1H), 5,73 (s, 2H), 7,01 - 7,24 (m, 4H), 7,27 - 7,42 (m, 2H), 7,68 - 7,78 (m, 3H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,50 - 8,57 (m, 2H).

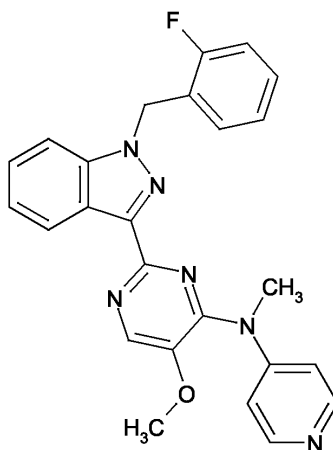
CL-EM:

tiempo de retención: 0,89 min
EM ES⁺: 469,0 [M+H]⁺

Procedimiento B

Ejemplo 23-1

Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-metoxi-*N*-metil-*N*-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 135 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-18-1, 0,316 mmol, 1. equiv.) en 3 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona y se añadieron 514 mg de carbonato de cesio (1,58 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 190 °C de temperatura de baño durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se repartió entre agua y butan-2-ona. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con butan-2-ona. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y TLC preparativa para producir 10,9 mg (0,02 mmol, 7,2 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,77 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 5,80 (s, 2H), 7,15 - 7,19 (m, 3H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,44 (ddd, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,79 (s ancho, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,50 (d, 1H).

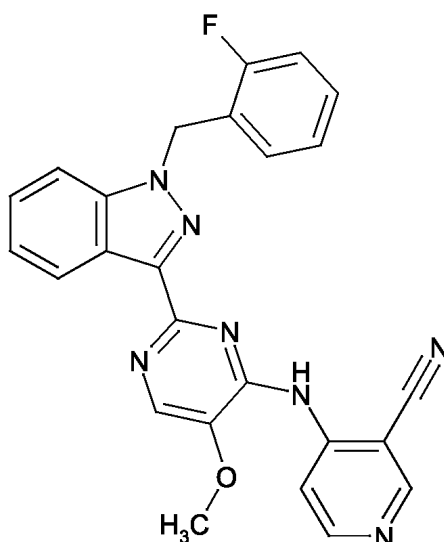
CL-EM:

tiempo de retención: 1,02 min

EM ES⁺: 441,53 [M+H]⁺

Ejemplo 24-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo



Se agitaron 175 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina (1-11-1, 0,501 mmol, 1. equiv.), 101 mg de 4-bromopiridin-3-carbonitrilo (0,551 mmol, 1,1 equiv.), 115 mg de Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,125 mmol, 0,25 equiv.), 156 mg de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (0,25 mmol, 0,5 equiv.), 144 mg de sodio de 2-metilpropan-2-olato (97 %) (1,503 mmol, 3 equiv.) y 52 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos a 100 °C y 300 W en un microondas CEM. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/diclorometano/metanol) y HPLC preparativa. La cristalización desde diclorometano/metanol dio 5,8 mg (0,01 mmol, 2,6 %) del compuesto diana analíticamente puro.

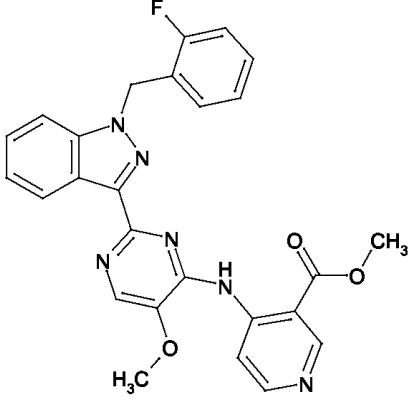
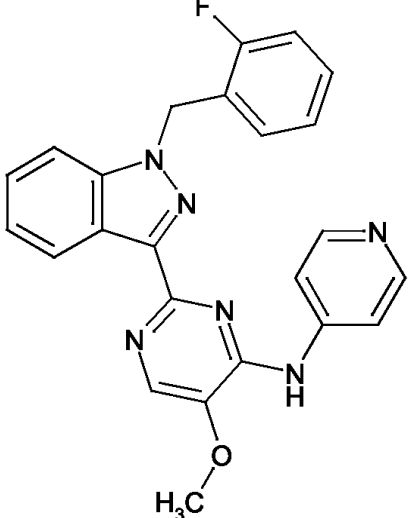
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,04 (s, 3H), 5,76 (s, 2H), 7,08 - 7,26 (m, 4H), 7,28 - 7,46 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 8,20 - 8,31 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,23 (s, 1H).

CL-EM:

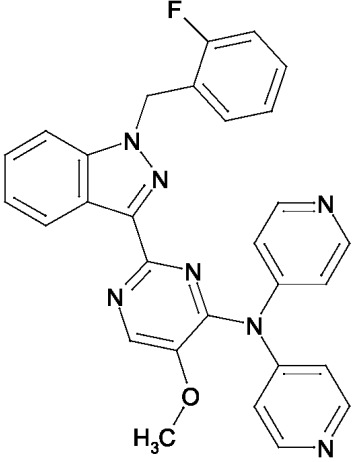
tiempo de retención: 1,28 min

EM ES⁺: 452,33 [M+H]⁺

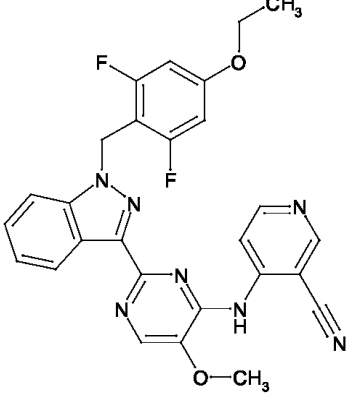
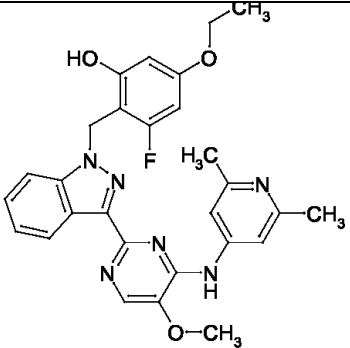
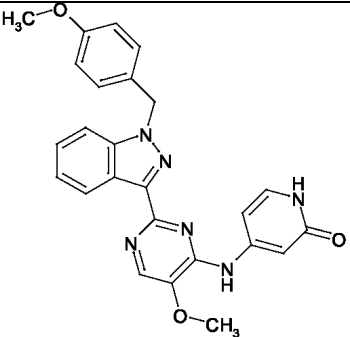
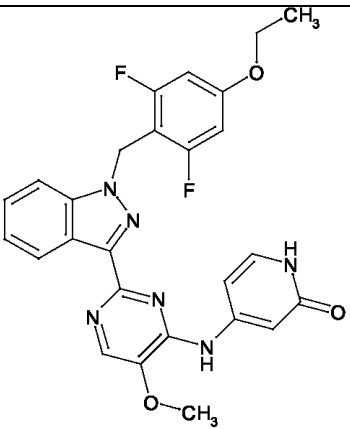
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida), y las halopiridinas respectivas:

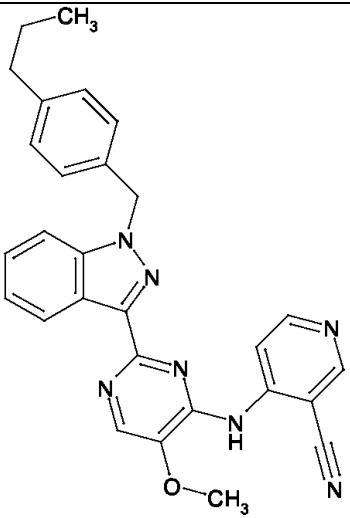
24-2 MP = 1-4-2		4-((2-((1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl)-5-metoxypyrimidin-4-yl)amino)pyridin-3-carboxilato de metilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,05 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 5,80 - 5,85 (m, 2H), 7,10 - 7,40 (m, 6H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,86 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,39 (dd, 1H), 8,95 - 9,06 (m, 2H). CL-EM: tiempo de retención: 0,91 min EM ES ⁺ : 485,11 [M+H] ⁺
24-3 MP = 1-4-2		2-((1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-yl)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,77 (s, 2H), 7,10 - 7,49 (m, 6H), 7,75 - 7,84 (m, 1H), 8,07 - 8,17 (m, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,35 - 8,40 (m, 2H), 8,40 - 8,48 (m, 1H), 9,35 - 9,45 (m, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,01 min EM ES ⁺ : 427,19 [M+H] ⁺ Procedimiento B

El siguiente compuesto también se formó durante la reacción que provee 24-3:

24-4 MP = 1-4-2		2-((1-(2-fluorobenzyl)-1H-indazol-3-il)-5-metoxi-N,N'-di(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,74 (s, 3H), 5,75 (s, 2H), 6,92 (t, 1H), 6,99 - 7,12 (m, 6H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 7,26 - 7,38 (m, 2H), 7,65 (dd, 2H), 8,41 - 8,50 (m, 4H), 8,71 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,90 min EM ES ⁺ : 504,57 [M+H] ⁺
-----------------------	---	---	--

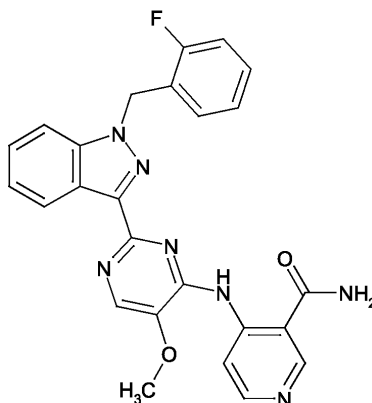
Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida), y las halopiridinas /halopiridonas respectivas:

24-5 MP = 1-4-3		4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,30 (t, 3H), 4,05 (c, 2H), 4,07 (s, 3H), 5. 67 (s, 2H), 6. 80 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,48 (t, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,45 (s ancho, 1H), 8,68 (s ancho, 1H), 8,90 (s ancho, 1H), 9,15 (s ancho, 1H). Falta un H CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,43 min EM ES ⁺ : 514,2 [⁵]
24-6 MP = 1-4-3		2-[(3-{4-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-5-metoxipirimidin-2-il}-1H-indazol-1-il)metil]-5-etoxi-3-fluorofenol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,24 (t, 3H), 2,36 (s, 6H), 3,90 (c, 2H), 3,99 (s, 3H), 5. 54 (s, 2H), 6. 20 (s ancho, 1H), 6. 24 (d ancho, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), , 9,09 (s, 1H), 10,26 (s ancho, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 0,68 min EM ES ⁺ : 515,2
24-7 MP = 1-4-1		4-({5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,65 (s, 3H), 4,00 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 6,79 - 6,87 (m, 3H), 7,13 - 7,27 (m, 2H), 7,27 - 7,45 (m, 4H), 7,76 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 11,03 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,97 min EM ES ⁺ : 455,2 [M+H] ⁺
24-8 MP = 1-4-3		4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,25 (t, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,00 (c, 2H), 5. 63 (s, 2H), 6. 72 (m, 2H), 6. 97 (s ancho, 1H), 7. 05 (d ancho, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 9,06 (s, 1H), 11,02 (s ancho, 1H). CL-EM (Procedimiento 2): tiempo de retención: 0,94 min EM ES ⁺ : 505,0

(continuación)			
24-9 MP = 1-4-4		4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo	CL-EM: tiempo de retención: 1,51 min EM ES ⁺ : 476,27 [M+H] ⁺

Ejemplo 25-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida



5

Se disolvieron 54 mg de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo (24-1, 0,12 mmol, 1. equiv.) en 1,6 ml de sulfóxido de dimetilo en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron 42 µl de solución acuosa de hidróxido de sodio 3 M (0,126 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla se calentó en baño de aceite a 63 °C de temperatura de baño. A esta temperatura se le añadieron 302 µl de peróxido de hidrógeno (30 % en agua) (9,87 mmol, 82,2 equiv.) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C de temperatura de baño durante 3 horas y a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de agitar la mezcla una hora con hielo-agua, se extrajo tres veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 9:1) para producir 12,0 mg (0,02 mmol, 20,5 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10

15

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,79 (s, 2H), 7,10 - 7,39 (m, 5H), 7,45 (t, 1H), 7,81 (d, 2H), 8,34 - 8,55 (m, 4H), 8,91 (s, 1H), 9,22 (d, 1H), 12,10 - 12,19 (m, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,01 min

EM ES⁺: 470,1 [M+H]⁺

20

Procedimiento B

Los siguientes compuestos se obtuvieron de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

25-2 MP = 24-9		4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 0,81 (t, 3H), 1,43 - 1,55 (m, 2H), 2,44 - 2,56 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 5,70 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,21 - 7,29 (m, 3H), 7,41 (ddd, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,86 (s ancho, 1H), 8,38 - 8,46 (m, 3H), 8,54 (d, 1H), 8,92 (s, 1H), 9,25 (d, 1H), 12,19 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,24 min EM ES ⁺ : 494,3 [M+H] ⁺
----------------------	--	---	---

El siguiente compuesto se preparó de acuerdo con el siguiente procedimiento alternativo:

- 5 Se disolvieron 105 mg de 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo (24-5, 0,204 mmol) en 311 µl de ácido sulfúrico concentrado (5,83 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se volcó sobre agua helada y después se añadió hidróxido de sodio 2 M hasta alcanzar pH básico. La fase acuosa se extrajo 3 veces con CH₂Cl₂/isopropanol 4:1, se secó sobre sulfato de magnesio, se retiró por filtración y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante TLC preparativa (diclorometano/metanol 9:1) para producir 6,9 mg (0,01 mmol, 6,3 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- 10

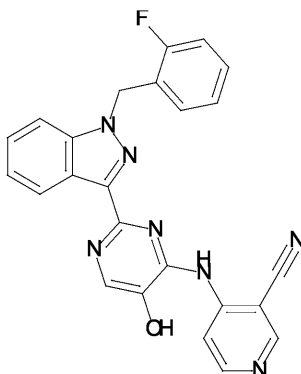
25-3 MP = 24-5		4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,94 - 4,08 (m, 5H), 5,65 (s, 2H), 6,77 (d, 2H), 7,19 - 7,32 (m, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 1H), 7,74 - 7,87 (m, 2H), 8,29 - 8,55 (m, 4H), 8,92 (s, 1H), 9,20 - 9,30 (m, 1H), 12,17 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,13 min EM ES ⁺ : 532,3 [M+H] ⁺
----------------------	--	---	---

El siguiente compuesto también se formó durante la misma reacción:

25-4 MP = 24-5		4-({2-[1-(2,6-difluoro-4-hidroxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 4,05 (s, 3H), 5,66 (s, 2H), 6,54 (m, 2H), 7,30 (t, 1H), 7,51 (t, 1H), 7,85-7,88 (m, 2H), 8,42 (s, 1H), 8,46 (s ancho, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,33 (d, 1H), 10,56 (s ancho, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 0,75 min EM ES ⁺ : 504,2 [M+H] ⁺
----------------------	--	---	--

Ejemplo 26-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo



- 5 Se disolvieron 50 mg de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol (1-11-1, 0,149 mmol, 1. equiv.) en 3 ml de N,N-dimetilformamida. Se añadieron 103 mg de carbonato de potasio (0,746 mmol, 5 equiv.) y 32,8 mg de 4-bromopiridin-3-carbonitrilo (0,179 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C de temperatura de baño durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la mezcla se retiró por filtración y se lavó con diclorometano. El material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa y TLC preparativa para producir 4,21 mg (0,01 mmol, 6,1 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,75 (s, 2H), 7,10 - 7,25 (m, 4H), 7,29 - 7,37 (m, 1H), 7,41 (ddd, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,65 (d, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,90 - 9,03 (m, 1H), 11,09 - 11,44 (m, 1H).
CL-EM:

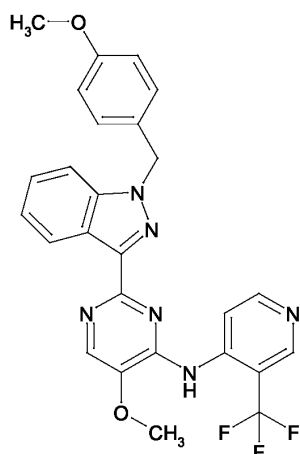
tiempo de retención: 1,13 min
EM ES⁺: 438,32 [M+H]⁺

- 15 El siguiente compuesto se formó durante el mismo procedimiento usando el material de partida indicado (MP = material de partida):

26-2 MP = 1-11-1		4-({4-[(3-cianopiridin-4-il)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-il}oxi)piridin-3-carbonitrilo	CL-EM: tiempo de retención: 1,10 min EM ES ⁺ : 540,30 [M+H] ⁺
------------------------	--	--	---

Ejemplo 27-1

Preparación de 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]pirimidin-4-amina



Se agitaron 1 g de 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina (1-4-1, 2,77 mmol, 1. equiv.), 938 mg de 4-bromo-3-(trifluorometil)piridina (4,15 mmol, 1,5 equiv.), 127 mg de Tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,138 mmol, 0,05 equiv.), 345 mg de 1,1'-binaftalen-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (0,553 mmol, 0,2 equiv.), 1,06 g de 2-metilpropan-2-olato de sodio (97 %) (11,1 mmol, 4 equiv.) y 15 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de nitrógeno durante 24 horas a 100 °C de temperatura de baño en un recipiente para presión. La mezcla de reacción se lavó con solución acuosa parcialmente saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida (hexano/acetato de etilo/metanol) y TLC preparativa. La cristalización dio 56,9 mg (0,1 mmol, 3,73 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 4,05 (s, 3H), 5,65 (s, 2H), 6,81 - 6,89 (m, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,34 - 7,42 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,18 - 8,28 (m, 2H), 8,45 (s, 1H), 8,76 - 8,89 (m, 3H).

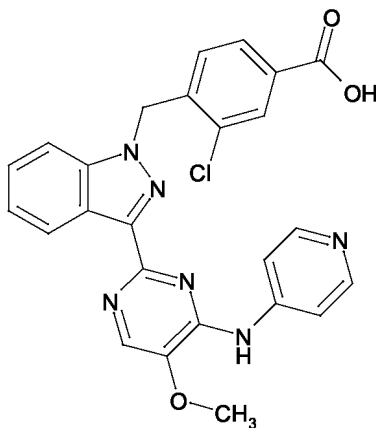
CL-EM:

tiempo de retención: 1,39 min

EM ES⁺: 507,0 [M+H]⁺

Ejemplo 28-1

Preparación de ácido 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico



Se disolvieron 150 mg de 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoato de metilo (2-11-1, 0,299 mmol, 1. equiv.) en 0,364 ml de metanol. Se añadieron 60 mg de hidróxido de sodio (1,50 mmol, 5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La suspensión resultante se neutralizó con ácido acético. La solución se diluyó con acetato de etilo. El precipitado obtenido se retiró por filtración y se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío a 50 °C para producir 138 mg (0,28 mmol, 92,8 %) del compuesto diana analíticamente puro.

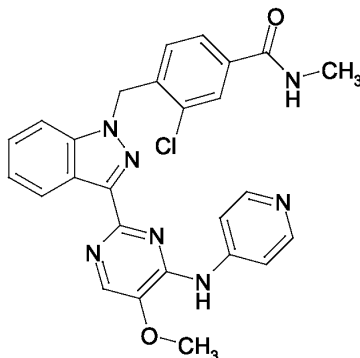
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 4,01 (s, 3H), 5,88 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,45 (td, 1H), 7,76 - 7,85 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,07 - 8,11 (m, 2H), 8,32 - 8,37 (m, 3H), 8,48 (d, 1H), 9,39 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,93 min

EM ES⁺: 487,2 [M+H]⁺**Ejemplo 29-1**

Preparación de ácido fórmico - 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)-*N*-metilbenzamida (1:1)



x HCOOH

Se agitaron 130,9 mg de ácido 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1*H*-indazol-1-il}metil)benzoico (28-1, 0,269 mmol, 1. equiv.), 1,1 ml de sulfóxido de dimetilo, 269 µl de metanamina en tetrahidrofurano 2 M (0,538 mmol, 2 equiv.), 225 mg de hexafluorofosfato de *N*-[(dimetilamino)(3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-iloxi)metiliden]-*N*-metilmetanaminio (HATU; 0,591 mmol, 2,2 equiv.) y 140 µl de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (0,806 mmol, 3 equiv.) a 50 °C de temperatura de baño durante 5 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración y se purificó mediante HPLC preparativa para producir 91 mg (0,17 mmol, 62 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 2,72 (d, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,19 - 7,29 (m, 2H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,06 - 8,13 (m, 3H), 8,31 - 8,39 (m, 3H), 8,44 - 8,54 (m, 2H), 9,39 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,82 min

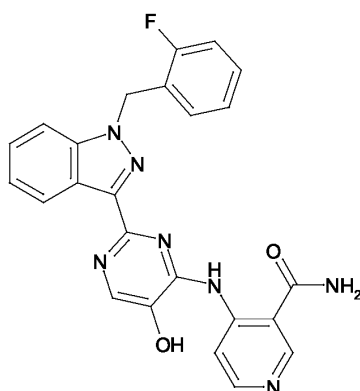
EM ES⁺: 500,1 [M+H]⁺**Procedimiento B**

El compuesto se trató con base para formar el análogo base libre:

29-2 MP = 28-1		3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1 <i>H</i> -indazol-1-il}metil)- <i>N</i> -metilbenzamida	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ [ppm]= 2,72 (d, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,85 (s, 2H), 7,20 - 7,28 (m, 2H), 7,44 (td, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,10 (dd, 2H), 8,32 - 8,39 (m, 3H), 8,45 - 8,54 (m, 2H), 9,38 (s, 1H).
----------------------	--	--	--

Ejemplo 30-1

Preparación de 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida



Se disolvieron 25 mg de 4-amino-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol (1-11-1, 0,075 mmol, 1. equiv.) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida. 51,52 mg de carbonato de potasio (0,373 mmol, 5 equiv.) y se añadieron 23,35 mg de 4-cloropiridin-3-carboxamida (0,149 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C de temperatura de baño en un recipiente para presión durante 48 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para producir 2,07 mg (0,004 mmol, 5,6 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 5,77 (s, 2H), 7,11 - 7,37 (m, 5H), 7,40 - 7,48 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 8,41 - 8,50 (m, 2H), 8,89 (s, 1H), 9,20 (d, 1H), 10,90 (s ancho, 1H), 11,94 (s, 1H).

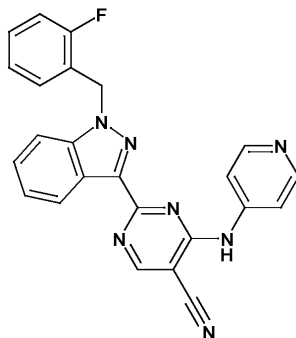
CL-EM:

tiempo de retención: 0,94 min

EM ES⁺: 456,2 [M+H]⁺

El siguiente compuesto se formó durante el mismo procedimiento usando el material de partida indicado (MP = material de partida):

30-2 MP = 1-11-1		ácido 4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)piridin-3-carboxílico	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 5,78 (s, 2H), 7,12 - 7,39 (m, 6H), 7,44 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (d, 1H), 8,98 (s, 1H), 9,33 (d, 1H), 11,02 (s ancho, 1H), 13,66 - 14,11 (s ancho, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 0,95 min EM ES ⁺ : 456,9 [M+H] ⁺ Procedimiento B
30-3 MP = 1-11-1		4-((2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il)amino)piridin-3-carboxilato de etilo	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,36 (t, 3H), 4,35 (c, 2H), 5,68 (s, 2H), 7,07 - 7,38 (m, 7H), 7,47 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,32 - 8,42 (m, 1H), 8,43 - 8,53 (m, 1H), 8,90 (s, 1H), 9,43 (d, 1H), 11,26 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,09 min EM ES ⁺ : 485,21 [M+H] ⁺

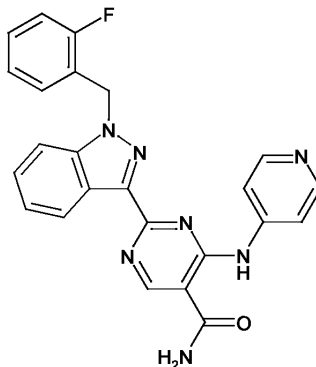
Ejemplo 31-1Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo

Se agitaron 73 mg de 4-cloro-2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]pirimidin-5-carbonitrilo (1-14-1, 0,201 mmol, 1. equiv.), 22,66 mg de piridin-4-amina (0,241 mmol, 1,2 equiv.), 42 μ l de *N*-etil-*N*-(propan-2-il)propan-2-amina (0,241 mmol, 1,2 equiv.) y 1 ml de *N,N*-dimetilformamida a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se repartió entre solución acuosa parcialmente saturada de carbonato ácido de sodio y diclorometano/isopropanol 4:1. La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa para producir 24,4 mg (0,06 mmol, 28,9 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 5,83 (s, 2H), 7,08 - 7,40 (m, 5H), 7,47 (td, 1H), 7,82 - 7,92 (m, 3H), 8,34 (d, 1H), 8,46 (d, 2H), 8,99 (s, 1H), 10,16 - 10,37 (m, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,00 min

EM ES⁺: 422,2 [M+H]⁺**Ejemplo 32-1**Preparación de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida

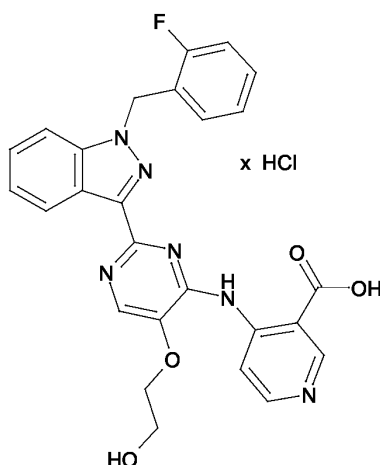
Se añadieron 20,7 mg de 2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo (31-1, 0,049 mmol, 1 equiv.) a ácido sulfúrico conc. enfriado con baño de hielo (1,84 mmol, 37,5 equiv.) y se agitó durante cinco minutos a 5 °C y otras 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió hielo a la suspensión. La suspensión se retiró por filtración, se lavó con agua y la torta de filtrado se secó al vacío a 50 °C para producir 23,0 mg (0,05 mmol, 106 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm]= 5,86 (s, 2H), 7,13 - 7,27 (m, 2H), 7,29 - 7,41 (m, 3H), 7,46 - 7,55 (m, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,07 (s ancho, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,46 (d, 1H), 8,57 (d, 3H), 9,19 (s, 1H), 12,07 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,02 min

EM ES⁺: 440,37 [M+H]⁺**Ejemplo 33-1**Preparación de clorhidrato de ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1*H*-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico (1:1)



Se disolvieron 183 mg de ácido 4-({5-(2-[[*tert*-butil(dimetil)silil]oxi]etoxi)-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico (derivado de 30-3 como MP por medio del paso 1 del procedimiento descrito en 13-1 y posterior hidrólisis de éster) (0,297 mmol, 1. equiv.) en 10 ml de solución de cloruro de hidrógeno en dioxano 4 M y se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con diclorometano y la torta de filtrado se secó al vacío para producir 157 mg (0,26 mmol, 88,4 %) del compuesto diana analíticamente puro.

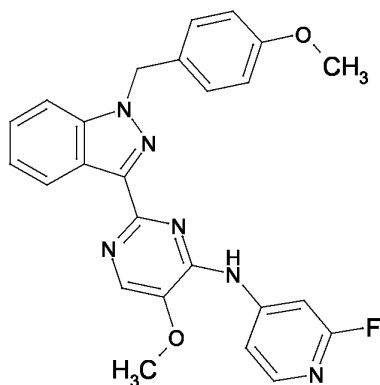
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,52 (s, 2H), 3,79 - 3,88 (m, 2H), 4,35 (t, 2H), 5,82 (s, 2H), 7,08 - 7,38 (m, 5H), 7,46 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,65 - 8,70 (m, 1H), 8,76 (d, 1H), 9,11 (s, 1H), 9,66 (d, 1H), 12,53 (s, 1H).
CL-EM:

tiempo de retención: 0,98 min

EM ES $^+$: 501,33 [M+H] $^+$

Ejemplo 34-1

Preparación de N-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina



Se suspendieron 100 mg de ácido 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina (1-4-1, 0,277 mmol, 1. equiv.), 78,0 mg de (2-fluoropiridin-4-il)borónico (0,553 mmol, 2 equiv.) y 205 mg de acetato de cobre (II) en 4 ml de triclorometano. Se añadieron 154 μl de trietilamina (1,11 mmol, 4 equiv.) y 16,9 mg de N,N-dimetilpiridin-4-amina (138 mmol, 0,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se retiró por filtración sobre Celite 545 y se lavó con diclorometano. El material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y HPLC preparativa para producir 13 mg (0,03 mmol, 10,9 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 5,63 (s ancho, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,23 (d, 1H), 7,29 - 7,48 (m, 3H), 7,75 - 7,92 (m, 2H), 8,05 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,42 (d, 2H), 9,75 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 1,25 min

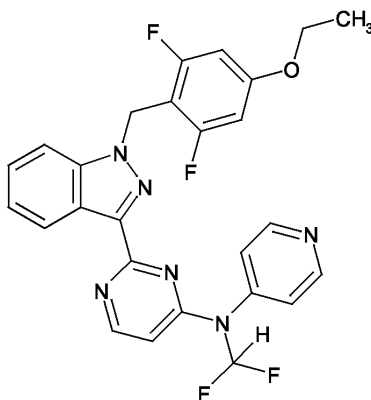
EM ES $^+$: 457,2 [M+H] $^+$

El siguiente compuesto se formó de acuerdo con el mismo procedimiento usando el material de partida indicado (MP):

34-2 MP = 1-4-1		N-(2,6-difluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,66 (s, 3H), 4,04 (s, 3H), 5,63 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,22 (t, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,98 (s, 2H), 8,38 - 8,49 (m, 2H), 10,04 (s, 1H). CL-EM: tiempo de retención: 1,40 min EM ES ⁺ : 475,3 [M+H] ⁺ Procedimiento B
34-3 MP = 1-4-1		N-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 3,65 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,62 (s ancho, 2H), 6,83 (d, 2H), 7,07 - 7,18 (m, 1H), 7,24 (s ancho, 2H), 7,38 (t, 1H), 7,74 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,29 - 8,79 (m, 5H). CL-EM: tiempo de retención: 1,17 min EM ES ⁺ : 457,43 [M+H] ⁺ Procedimiento B
34-4 MP = 1-4-1		5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 2,41 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 5,65 (s ancho, 2H), 6,85 (d, 2H), 7,20 (t, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,72 (d ancho, 1H), 7,79 (d, 1H), 8,23-8,27 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 9,30 (m, 1H). CL-EM (Procedimiento 2): tiempo de retención: 0,96 min EM ES ⁺ : 453,1 [M+H] ⁺

Ejemplo 35-1

Preparación de N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



5

Se disolvieron 119,176 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (5-1, 0,260 mmol, 1. equiv.) en 2 ml de N,N-dimetilformamida seca. Se añadieron 254,09 mg de carbonato de cesio y 39,63 mg de cloro(difluoro)acetato de sodio y se agitó durante dos horas a 100 °C de temperatura de baño en una

atmósfera de nitrógeno. Después la mezcla se repartió entre agua y diclorometano/isopropanol 4:1. Las fases se separaron y la capa acuosa (levemente marrón) se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre un filtro de silicona y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 9 mg (0,02 mmol, 6,13 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d 6): δ [ppm]= 1,27 - 1,31 (t, 3H), 4,04 (c, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,70 - 6,82 (m, 5H), 7,24 (t, 1H), 7,42 - 7,68 (m, 1H), 7,47 (ddd, 1H), 7,79 (dd, 3H), 8,47 (d, 1H), 8,60 (d, 1H).

CL-EM:

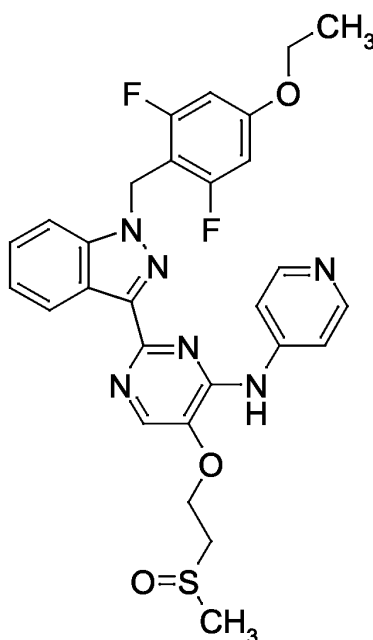
tiempo de retención: 1,09 min

EM ES⁺: 509,1 [M+H]⁺

Procedimiento B

Ejemplo 36-1

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



A una solución de 1,24 g 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (4-16, 2,26 mmol, 1. equiv.) en 2,15 ml de cloroformo seco, se añadió lentamente a 0 °C una solución de 557 mg ácido 2-clorobenzenocarboperoico (77 %, 2,49 mmol, 1,1 equiv.) en 2,15 ml de cloroformo. Después de 30 min se añadieron diclorometano y solución tiosulfato de sodio (10 %). La suspensión se agitó durante 5 min. Después de separar el sólido (producto) la capa acuosa se lavó con diclorometano dos veces. Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida y se combinó el sólido aislado para producir 1,22 g (2,05 mmol, 91 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d 6): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 4,04 (c, 2H), 4,58 - 4,78 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,73 - 6,87 (m, 2H), 7,21 - 7,34 (m, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,80 - 7,92 (m, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,39 - 8,52 (m, 4H), 9,40 (s, 1H)

CL-EM:

tiempo de retención: 0,98 min

EM ES⁺: 564,0 [M+H]⁺

El Ejemplo 36-1 se separó en sus enantiómeros por separación por HPLC quiral (Procedimiento:

Columna: Quiralpak AD-H 5μ 150x4,6 Canal: UV_VIS_3

Disolvente: A:Hexano C:EtOH Longitud de onda (nm): 280

Solución reguladora: 0,1 % DEA Flujo (ml/min): 1,000

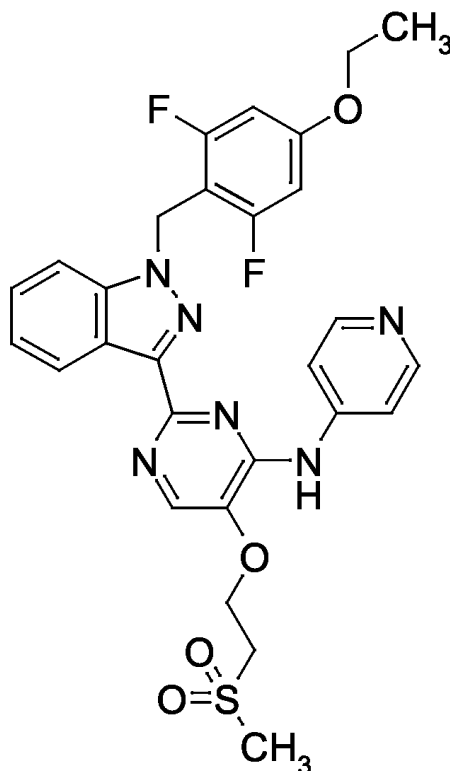
Gradiente: Iso_70 %A+30 %C Tiempo de corrida (min): 15,00

Solución: 1 mg/ml EtOH/MeOH 2:1 Número de viales: 6

Comentario: 25 °C Volumen Inyección: 10,0)

36-2 MP = 36-1		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (Enantiómero 1)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d 6): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 4,04 (c, 2H), 4,58 - 4,78 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,73 - 6,87 (m, 2H), 7,21 - 7,34 (m, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,80 - 7,92 (m, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,39 - 8,52 (m, 4H), 9,40 (s, 1H). tiempo de retención: 10,08 min rotación específica: 18,5° +/- 0,08°
36-3 MP = 36-1		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (Enantiómero 2)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d 6): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,72 (s, 3H), 3,18 - 3,28 (m, 1H), 3,34 - 3,47 (m, 1H), 4,04 (c, 2H), 4,58 - 4,78 (m, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,73 - 6,87 (m, 2H), 7,21 - 7,34 (m, 1H), 7,43 - 7,56 (m, 1H), 7,80 - 7,92 (m, 1H), 8,08 - 8,17 (m, 2H), 8,39 - 8,52 (m, 4H), 9,40 (s, 1H). tiempo de retención: 12,87 min rotación específica: -14,7° +/- 0,15°

Ejemplo 37-1 Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina

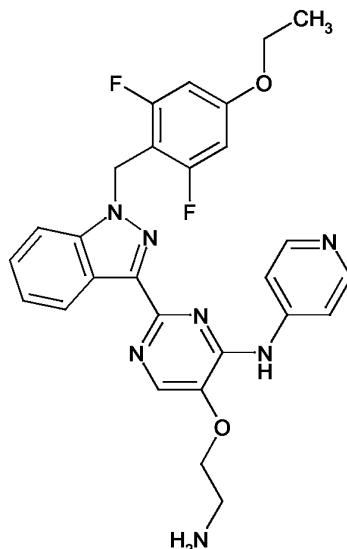


- 5 Se disolvieron 100 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (36-1, 0,177 mmol, 1,0 equiv.) en 0,9 ml de tetrahidrofurano anhidro. Se añadieron 0,09 ml de peróxido de hidrógeno acuoso (30 %, 0,886 mmol, 5,0 equiv.) y 37,0 mg de dietilazodicarboxilato. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 2 h. Un precipitado de color blanco se retiró por filtración y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 18,1 mg (0,03 mmol, 17,6 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d 6): δ [ppm]= 1,28 (t, 3H), 3,14 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 4,03 (c, 2H), 4,66 (t, 2H), 5,69 (s, 2H), 6,72 - 6,95 (m, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,05 - 8,13 (m, 2H), 8,36 - 8,55 (m, 4H), 9,06 (s, 1H).
CL-EM (Procedimiento 1):

tiempo de retención: 1,03 min
EM ES⁺: 581,2 [M+H]⁺

Ejemplo 38-1

Preparación de 5-(2-aminoetoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



5

Se disolvieron 28,6 mg de [2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etil]carbamato de *tert*-butilo (4-23, 0,046 mmol, 1,0 equiv.) en 2 ml de diclorometano seco. Se añadieron 0,071 ml de ácido trifluoroacético (0,926 mmol, 20,0 equiv.) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después se añadió una mezcla carbonato de sodio 2 N y diclorometano/isopropanol 4:1 y la mezcla se agitó durante 30 min. Las fases se separaron y la capa acuosa (levemente marrón) se extrajo dos veces con diclorometano/isopropanol 4:1. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cristalización desde acetato de etilo para producir 6,8 mg (0,01 mmol, 27,0 %) del compuesto diana analíticamente puro.

10

15

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,29 (t, 3H), 2,98 (t, 2H), 4,05 (c, 2H), 4,15 (t, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,75 - 6,82 (m, 2H), 7,23 - 7,29 (m, 1H), 7,47 - 7,50 (m, 1H), 7,85 (d, 1H), 8,13 - 8,17 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,42 - 8,45 (m, 2H), 8,46 (d, 1H).

CL-EM (Procedimiento 5):

tiempo de retención: 1,24 min
EM ES⁺: 518,2 [M+H]⁺

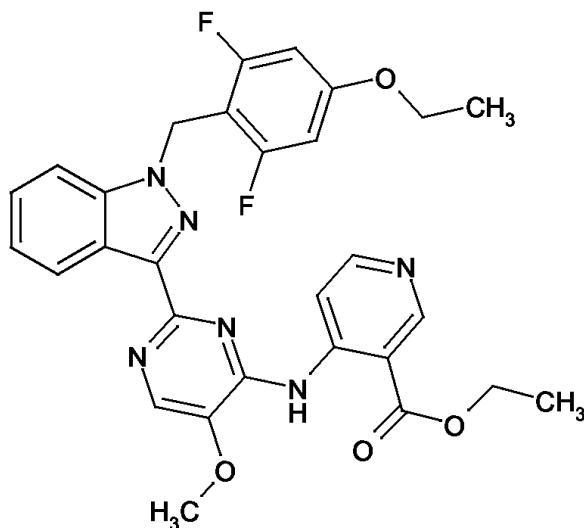
20

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

38-2 MP = 4-11		2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(morfolin-2-ilmetoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina	RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,28 (t, 3H), 2,51 - 2,57 (m, 1H), 2,64 - 2,71 (m, 2H), 2,94 - 3,02 (m, 1H), 3,45 - 3,56 (m, 1H), 3,74 - 3,81 (m, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 4,02 (c, 2H), 4,12 - 4,27 (m, 2H), 5,67 (s, 2H), 6,73 - 6,84 (m, 2H), 7,20 - 7,30 (m, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 8,10 - 8,17 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,39 - 8,47 (m, 3H), 9,14 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,24 min EM ES⁺: 574,5 [M+H]⁺
----------------------	--	--	--

Ejemplo 39-1

Preparación de 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo



- 5 Se suspendieron 150 mg de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina (1-4-3, 0,365 mmol, 1,0 equiv.), 89 mg de 4-cloronicotinato de etilo disponible en el mercado (0,401 mmol, 1,1 equiv.), 31,6 mg de (9,9-dimetil-9H-xanten-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (0,055 mmol, 0,15 equiv.), 356 mg de carbonato de cesio (1,09 mmol, 3,0 equiv.) y 8,2 mg de diacetato de paladio (0,036 mmol, 0,1 equiv.) en 4,7 ml de dioxano seco y se agitó en una atmósfera de nitrógeno a 105 °C de temperatura de baño durante 3 h. Los sólidos se retiraron por filtración, se lavó con dioxano y el material filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida dando 77 mg de los cuales solamente 15,7 mg se purificaron adicionalmente mediante cristalización a partir de THF para producir 3,1 mg (0,01 mmol, 1,44 %) del compuesto diana analíticamente puro.
- 10 RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 1,36 (t, 3H), 3,95 – 4,10 (m, 5H), 4,37 (c, 2H), 5,68 (s, 2H), 6,71 – 6,87 (m, 2H), 7,19 – 7,33 (m, 1H), 7,41 – 7,54 (m, 1H), 7,83 (d, 1H), 8,37 – 8,48 (m, 2H), 8,59 (d, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,39 (d, 1H), 11,29 (s, 1H).
- 15 CL-EM:

tiempo de retención: 1,55 min

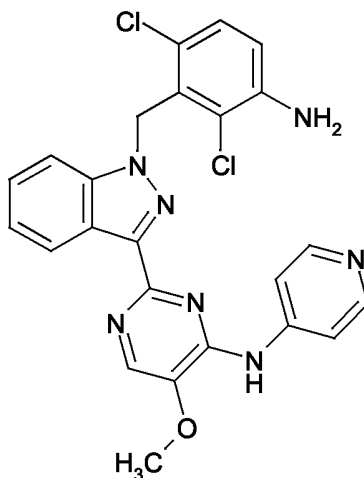
EM ES⁺: 560,0 [M+H]⁺

- 20 Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el mismo procedimiento usando los materiales de partida indicados (MP = material de partida):

39-2 MP = 1-4-3		N-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 3,90 – 4,12 (m, 5H), 5,58 (s, 2H), 6,62 – 6,79 (m, 2H), 6,94 – 7,04 (m, 1H), 7,25 – 7,40 (m, 1H), 7,65 – 7,74 (m, 1H), 7,76 – 7,85 (m, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 9,36 (s, 1H). CL-EM (Procedimiento 5): tiempo de retención: 1,34 min EM ES ⁺ : 525,2 [M+H] ⁺
-----------------------	--	---	--

Ejemplo 40-1

Preparación de 2-[1-(3-amino-2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina



Se disolvieron 52 mg de 2-[1-(2,6-dicloro-3-nitrobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (2-44-1, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en 5,2 ml de metanol seco. Se añadieron 23,4 mg de níquel raney (50 %, 0,199 mmol, 2,0 equiv.) y 0,045 ml de hidrazina (35 %, 0,498 mmol, 5,0 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente enérgicamente durante la noche. La suspensión se filtró sobre celite y se lavó con metanol dos veces. El material filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 19,2 mg (0,04 mmol, 38 %) del compuesto diana analíticamente puro.

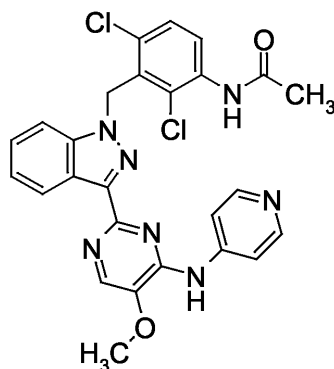
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 4,00 (s, 3H), 5,62 (s, 2H), 5,78 (s, 2H), 6,82 (d, 1H), 7,22 (t, 2H), 7,46 (t, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,38 (d, 2H), 8,47 (d, 1H), 9,34 (s, 1H).

CL-EM:

tiempo de retención: 0,97 min

EM ES $^+$: 492,1 [M+H] $^+$ **Ejemplo 41-1**

Preparación de N-[2,4-dicloro-3-((3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil)fenil]acetamida



Se disolvieron 50 mg de 2-[1-(3-amino-2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (40-1, 0,102 mmol, 1,0 equiv.) en 0,6 ml de N,N-dimetilformamida seca. Se añadieron 0,014 ml de N,N-dietiletanamina (0,102 mmol, 1,0 equiv.) y 0,010 ml de anhídrido acético (0,102 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C y se agitó durante 3,5 h. Después se añadieron de nuevo 0,014 ml de N,N-dietiletanamina (0,102 mmol, 1,0 equiv.) y 0,010 ml de anhídrido acético (0,102 mmol, 1,0 equiv.) a 0 °C y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadieron solución saturada de carbonato ácido de sodio y acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La capa orgánica se lavó con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida para producir 17,3 mg (0,03 mmol, 30 %) del compuesto diana analíticamente puro.

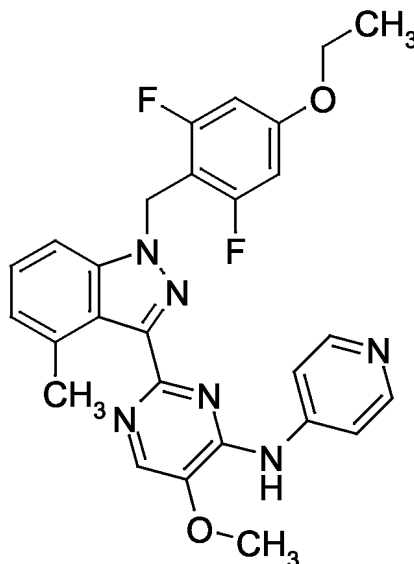
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 2,07 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 5,89 (s, 2H), 7,22 - 7,29 (m, 1H), 7,44 - 7,52 (m, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,09 - 8,16 (m, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,34 - 8,39 (m, 2H), 8,48 (d, 1H), 9,32 (s, 1H), 9,60 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento 1):

tiempo de retención: 0,97 min
EM ES⁺: 534,1 [M+H]⁺

Ejemplo 42-1

Preparación de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina



Se disolvieron 100 mg de clorhidrato de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina (1-4-6, 0,236 mmol, 1,0 equiv.) y 94,2 mg de 4-fluoropiridina (0,705 mmol, 3,0 equiv.) en 1,1 ml de N,N-dimetilformamida seca. Se añadieron 113 mg de hidruro de sodio (60 %, 2,82 mmol, 12 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h. Se añadieron agua y acetato de etilo y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre un filtro de sílica y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC para producir 46 mg (0,09 mmol, 38 %) del compuesto diana analíticamente puro.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,26 (t, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,93 - 4,07 (m, 5H), 5,59 (s, 2H), 6,68 - 6,78 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,91 - 8,02 (m, 2H), 8,22 - 8,36 (m, 3H), 9,36 (s, 1H).

CL-EM (Procedimiento B):

tiempo de retención: 1,32 min
EM ES⁺: 503,03 [M+H]⁺

Investigaciones biológicas

Los siguientes ensayos se pueden usar para ilustrar la utilidad comercial de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Los ejemplos fueron evaluados en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se evaluaban más de una vez, los datos se informan ya sea como valores promedio o como valores de mediana, en el que

- al valor promedio, también conocido como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida por la cantidad de veces evaluada, y
- el valor de la mediana representa el número del medio del grupo de valores cuando se clasifican en orden ascendente o descendente. Si el número de valores del conjunto de datos es impar, la mediana es el valor del medio. Si el número de valores del conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores del medio.

Los ejemplos se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaban más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos de la evaluación de uno o más lotes de síntesis.

Ensayo biológico 1.0:

Ensayo con Bub1 cinasa

Las actividades inhibitoras de Bub1 de los compuestos que se describen en la presente invención se cuantificaron usando un ensayo cinasa por transferencia de energía fluorescente con resolución temporal (TR-FRET) que mide la fosforilación del péptido sintético Biotina-Ahx-VLLPKKSFAEPG (C-terminal con forma de amida), obtenido, por

ejemplo, de Biosyntan (Berlín, Alemania) por el dominio catalítico (recombinante) de la Bub1 humana (aminoácidos 704-1085), expresado en células de insecto Hi5 con una marca His6 N-terminal y purificado por cromatografía de afinidad (Ni-NTA) y por exclusión de tamaño.

En un ensayo típico, se evaluaron 11 concentraciones diferentes de cada compuesto (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 µM, 0,51 µM, 1,7 µM, 5,9 µM y 20 µM) por duplicado dentro de la misma placa para microtitulación. Para tal fin, se prepararon previamente soluciones de compuesto concentradas 100X (en DMSO) por dilución en serie (1:3,4) de soluciones madre 2 mM en una placa para microtitulación de fuente, claro de bajo volumen, 384 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), de la cual se transfirieron 50 nl de los compuestos en una placa para microtitulación de prueba, de bajo volumen, negra, del mismo proveedor. A continuación, se añadieron 2 µl de Bub1 (la concentración final de Bub1 se ajustó dependiendo de la actividad del lote de enzima con el fin de que estuviera dentro del rango dinámico lineal del ensayo: típicamente se usaron ~ 200 µg/ml) en solución amortiguadora de ensayo acuosa [50 mM Tris/HCl pH 7,5, cloruro de magnesio 10 mM (MgCl₂), cloruro de potasio 200 mM (KCl), ditioneitol 1,0 mM (DTT), orto-vanadato de sodio 0,1 mM, glicerol 1 % (v/v), albúmina de suero bovino 0,01 % (p/v) (BSA), Tritón X-100 0,005 % (v/v) (Sigma), 1x mezcla de inhibidores de proteasas completo sin EDTA 1x (Roche)] a los compuestos en la placa de prueba y la mezcla se incubó por 15 min a 22 °C para permitir el pre-equilibrio de los complejos putativos de enzima-inhibidor antes de comenzar la reacción cinasa, que se inició por la adición de 3 µl de solución concentrada 1,67X (en solución amortiguadora de ensayo) de adenosina-trifosfato (ATP, 10 µM de concentración final) y sustrato de final (1 µM de concentración final). La mezcla resultante (5 µl de volumen final) se incubó a 22 °C durante 60 min., y la reacción se detuvo por la adición de 5 µl de una solución acuosa de EDTA (EDTA 50 mM, en HEPES 100 mM pH 7,5 y albúmina de suero bovino 0,2 % (p/v)) que también contenía a los reactivos de detección TR-FRET (estreptavidina-XL665 0,2 µM [Cisbio Bioassays, Codolet, Francia] y anticuerpo anti-fosfoserina 1 nM [Merck Millipore, n.º cat. 35-001] y anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con LANCE EU-W1024 0,4 nM [Perkin-Elmer, n.º producto AD0077; como alternativa, se puede usar un anticuerpo anti-IgG de ratón marcado con criptato de terbio de Cisbio Bioassays]). La mezcla de reacción detenida se incubó además 1 h a 22 °C con el fin de permitir la formación de complejos entre los péptidos y los reactivos de detección. Subsecuentemente, se evaluó la cantidad de producto por medición de la transferencia de energía de resonancia del complejo de anticuerpo-quelato-Eu que reconoce al residuo fosfoserina de la estreptavidina-XL665 unida a la porción biotina del péptido. Para tal fin, se midieron las emisiones de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de una excitación a 330-350 nm en un lector de placas TR-FRET, por ejemplo un lector Rubystar o Pherastar (ambos de BMG Labtechnologies, Offenburg, Alemania) o un lector Viewlux (Perkin-Elmer) y la relación de las emisiones (665 nm/622 nm) se tomó como un indicador de la cantidad de sustrato fosforilado. Los datos se normalizaron dos juegos de (típicamente 32) pocillos control para una actividad de Bub1 alta (= reacción de la enzima sin inhibidor = 0 % = inhibición mínima) y baja (= todos los componentes del ensayo sin enzima = 100 % = inhibición máxima). Los valores de Cl₅₀ se calcularon ajustando los datos de inhibición normalizados a una ecuación logística de 4 parámetros (mínima, máxima, Cl₅₀, Hill; $Y = \text{Máx} + (\text{Mín} - \text{Máx}) / (1 + (X/\text{Cl}_{50})^{\text{Hill}})$) usando un programa informático de análisis propiedad de Bayer.

Ensayo biológico 2.0:

Ensayo de proliferación:

Se plaquearon células tumorales cultivadas (las células se obtuvieron de ATCC, excepto las células HeLa-MaTu y HeLa-MaTu-ADR, que se obtuvieron de EPO-GmbH, Berlín) a una densidad de entre 1000 y 5000 células/pocillo, dependiendo del índice de crecimiento de la respectiva línea celular, en una placa para multititulación de 96 pocillos en 200 µl de su respectivo medio de crecimiento suplementado con suero fetal bovino 10 %. Después de 24 horas, se tiñeron las células de una placa (placa del punto cero) con violeta cristal (véase más adelante), en tanto el medio de las otras placas era reemplazado por medio de cultivo fresco (200 µl), al cual se añadieron las sustancias de prueba a diversas concentraciones (0 µM, así como en el intervalo de 0,001-10 µM; la concentración final del disolvente sulfóxido de dimetilo era de 0,5 %). Las células se incubaron durante 4 días en presencia de las sustancias de prueba. La proliferación de las células se determinó por coloración de las células con violeta cristal: las células se fijaron por adición de 20 µl/punto de medición de una solución de aldehído glutárico 11 % durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después de tres ciclos de lavado con agua de las células fijadas, las placas se secaron a temperatura ambiente. Las células se tiñeron por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de violeta cristal 0,1 % (pH 3,0). Después de tres ciclos de lavado con agua de las células teñidas, las placas se secaron a temperatura ambiente. El colorante se disolvió por adición de 100 µl/punto de medición de una solución de ácido acético 10 %. La absorción se determinó por fotometría a una longitud de onda de 595 nm. El cambio en la cantidad de células, como un porcentaje, se calculó normalizando los valores medidos con respecto a los valores de absorción de la placa del punto cero (=0 %) y la extinción de las células no tratadas (0 µM) (=100 %). Los valores de Cl₅₀ se determinaron por medio de un ajuste de 4 parámetros usando el programa informático de la empresa.

Tab. 1. Los compuestos fueron evaluados en las siguientes líneas celulares, que ejemplifican las subindicaciones enumeradas

Indicación tumoral	Línea celular
Cáncer cervicouterino	HeLa
	HeLa-MaTu-ADR
Cáncer de mama	MDA-MB 453
	HCC-70
	MCF7
	MDA MB231
	MDA-MB-468
Cáncer de ovario	SKBR-3
	A2780
	COLO-704
	Caov-3
	ES-2
	SK-OV-3
	IGROV-1
	OVCAR8
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)	A549
	NCI-H460
	NCI-H1299
Cáncer de próstata	DU145
Cáncer de colon	Caco2
	HCT15
	HT29
Cáncer de páncreas	MIAPaCa2
Osteosarcoma	U2OS
Leucemia mielogénica aguda	KG1
	MOLM-13
	MV-4-11
Linfoma de Burkitt	RAMOS
Mieloma múltiple	OPM-2
Melanomas	B16F10

En la siguiente tabla se muestran los datos relativos a la inhibición de la Bub1 cinasa y la inhibición de la proliferación de células HeLa, para los ejemplos de la presente invención de los ensayos biológicos 1 y 2:

5

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1: Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Ensayo biológico 2: Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
2-1-1	2,6e-009	3,8e-006
2-1-3	1.2e-007	no evaluado
2-10-1	6,7e-009	$\geq 1,0e-005$
2-10-2	1.2e-006	no evaluado
2-11-1	7,1e-009	2,9e-007
2-11-2	5,4e-007	3,4e-006
2-12-1	7,3e-009	1,6e-006
2-13-1	8,0e-009	3,8e-006
2-14-1	8,3e-009	4,7e-006
2-14-2	7,3e-007	no evaluado
2-15-1	3,8e-008	4,7e-006
2-15-2	3.2e-006	no evaluado
2-16-1	8,4e-009	1,6e-006
2-17-1	8,8e-009	$\geq 1,0e-005$
2-17-2	8,9e-007	no evaluado
2-18-1	1,3e-008	9,3e-006
2-19-1	1,0e-008	3,4e-006
2-2-1	2,6e-009	3,4e-006
2-2-3	2,5e-008	no evaluado
2-20-1	1,1e-008	7,3e-006
2-21-1	1.2e-008	$\geq 1,0e-005$
2-21-2	2,0e-005	no evaluado
2-22-1	3.2e-006	no evaluado
2-23-1	1,3e-008	9,3e-006
2-24-1	1,4e-008	3,1e-006
2-25-1	1,5e-008	9,8e-006
2-26-1	1,6e-008	5,6e-007
2-26-2	8,4e-007	2,9e-006
2-27-1	2,0e-008	$\geq 1,0e-005$
2-28-1	2.2e-008	8,1e-006
2-29-1	2,3e-008	9,0e-006
2-3-1	4,4e-009	3,0e-006

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1: Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Ensayo biológico 2: Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
2-3-3	3,6e-007	8,5e-006
2-30-1	2,3e-008	2.2e-006
2-31-1	2,8e-008	$\geq 1,0e-005$
2-32-1	2,9e-008	4.2e-006
2-33-1	3,8e-008	$\geq 1,0e-005$
2-33-2	1,1e-006	no evaluado
2-34-1	3,8e-008	1,6e-006
2-35-1	5.2e-008	$\geq 1,0e-005$
2-36-1	5,8e-008	$\geq 1,0e-005$
2-37-1	7,1e-008	$\geq 1,0e-005$
2-38-1	7,6e-008	$\geq 1,0e-005$
2-39-1	5,6e-009	3,6e-006
2-39-2	6,9e-006	no evaluado
2-4-1	4,5e-009	3,5e-006
2-4-2	3,5e-006	no evaluado
2-4-3	1,4e-008	3,9e-006
2-40-1	1.2e-007	5,6e-006
2-41-1	1,5e-007	7,9e-006
2-42-1	1,9e-007	$\geq 1,0e-005$
2-43-1	1.2e-006	$\geq 1,0e-005$
2-44-1	4,1E-8	no evaluado
2-45-1	1,1E-7	no evaluado
2-46-1	1,6e-008	1,4e-006
2-47-1	2,4E-6	no evaluado
2-48-1	5,5E-9	$\geq 1,0e-005$
2-49-1	1,5E-6	no evaluado
2-5-1	4,6e-009	2,1e-006
2-5-2	9,3e-006	no evaluado
2-5-3	2,1e-008	$\geq 1,0e-005$
2-50-1	1,1e-008	$\geq 1,0e-005$

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1:	Ensayo biológico 2:
	Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
2-51-1	1,0E-8	2,7E-6
2-52-1	1,1E-8	2,1E-6
2-53-1	8,3e-008	3,4e-006
2-6-1	4,7e-009	3,8e-006
2-6-3	5,9e-008	$\geq 1,0e-005$
2-7-1	4,8e-009	$\geq 1,0e-005$
2-7-2	2,1e-007	no evaluado
2-7-3	4,3e-007	$\geq 1,0e-005$
2-8-1	6,7e-009	$\geq 1,0e-005$
2-8-2	2,9e-007	no evaluado
2-8-3	5,7e-008	1,0e-005
2-9-1	6,7e-009	$\geq 1,0e-005$
2-9-2	2,4e-007	no evaluado
2-9-3	2,0e-005	no evaluado
3-1	4,7e-009	$\geq 1,0e-005$
3-2	9,8e-009	$\geq 1,0e-005$
3-3	1,5e-008	$\geq 1,0e-005$
3-4	4,8e-008	$\geq 1,0e-005$
4-1	2,4e-009	3,5e-006
4-10	9,0e-009	4,4e-006
4-11	2,4e-008	no evaluado
4-12	7,8e-009	9,0e-006
4-13	7,6e-009	8,0e-006
4-14	1.2e-008	$\geq 1,0e-005$
4-15	8,0e-009	3,9e-006
4-16	1,4e-008	4,4e-006
4-17	7,4E-9	4,8E-6
4-18	1.2E-8	no evaluado
4-19	1,0E-8	1.2E-6
4-2-1	3,3e-009	8,7e-006

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1: Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Ensayo biológico 2: Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
4-2-2	4,3e-007	no evaluado
4-2-3	9,3E-9	4,9E-6
4-20	2,1E-7	no evaluado
4-21	7,8E-9	3,8E-6
4-22	5,8E-9	1,9E-6
4-23	no evaluado	no evaluado
4-3	7,5e-009	1,4e-005
4-4	1,4e-008	3,4e-006
4-5	1,8e-008	$\geq 1,0e-005$
4-5-2	3,3e-007	no evaluado
4-6	2,9e-008	3,6e-006
4-7	3,5e-008	$\geq 1,0e-005$
4-8	8,0e-009	1,3E-6
4-9	5,4E-9	1,7E-6
4-10	9,0E-9	4,4E-6
4-11	2,4E-8	no evaluado
4-12	7,8E-9	9,0E-6
4-13	7,6E-8	8,0E-6
4-14	1.2E-8	$\geq 1,0e-005$
4-15	8,0E-9	3,9E-6
4-16	1,4E-8	4,4E-6
4-17	7,4E-9	4,8E-6
4-18	1.2E-8	no evaluado
4-19	1,0E-8	1.2E-6
4-20	2,1E-7	no evaluado
4-21	7,8E-9	3,8E-6
4-22	5,8E-9	1,9E-6
4-23	9,3E-9	4,9E-6
5-1	5.2e-009	1,4e-006
5-2	2,7e-008	7,1e-007
5-3	2,8e-008	7,4e-006

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1:	Ensayo biológico 2:
	Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
6-1	3,9e-009	3,1e-006
6-2	7,4e-009	1,4e-006
7-1	3,0e-009	4,4e-006
8-1	7,4e-009	3.2e-006
8-2	2,1e-008	5,5e-006
8-3	2,4e-007	$\geq 1,0e-005$
8-4	1,3E-8	5,0E-6
9-1	9,8e-009	no evaluado
9-2	2,1e-008	$\geq 1,0e-005$
9-3	2,3e-008	7,0e-006
10-1	1.2e-008	2,0e-006
10-2	4.2e-007	1,7e-006
10-3	3,6e-007	9,6e-006
11-1	1,8e-008	8,1e-006
11-2	1,0e-008	$\geq 1,0e-005$
12-1	1,1e-008	$\geq 1,0e-005$
12-2	4,6e-009	$\geq 1,0e-005$
12-3	4,8e-009	$\geq 1,0e-005$
13-1	3,3e-009	1,5e-006
13-2	7.2e-009	9,6e-006
13-3	1,7e-008	$\geq 1,0e-005$
13-4	4,7e-009	8,0e-006
13-5	6,5e-009	$\geq 1,0e-005$
13-6	8,6e-009	$\geq 1,0e-005$
14-1	3,3e-006	$\geq 1,0e-005$
15-1	5.2e-009	1,4e-006
15-2	5,5e-009	$\geq 1,0e-005$
15-3	5,7e-009	1,7e-006
15-4	7,3e-009	$\geq 1,0e-005$
15-5	1.2e-008	9,9e-006
15-6	4,6e-009	$\geq 1,0e-005$

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1:	Ensayo biológico 2:
	Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
16-1	1,7e-007	2,8e-006
16-2	2,3e-008	3,5e-006
16-3	2,1e-007	4,1e-006
16-4	2,0e-008	2,7e-006
17-1	1,7e-007	$\geq 1,0e-005$
17-2	2,4e-006	$\geq 1,0e-005$
18-1	1,6e-008	1,4e-006
18-2	2,8e-006	3,5e-006
19-1	2,0e-005	no evaluado
19-2	6,3E-9	$\geq 1,0E-5$
20-1	2,0e-007	1,9e-007
20-2	4,0e-008	3,3e-006
20-3	1.2e-006	4,1e-006
20-4	7,5e-007	$\geq 1,0e-005$
20-5	8,8e-006	5,9e-006
20-6	6,7e-006	no evaluado
21-1	2,8e-008	3,8e-006
22-1	7,7e-007	no evaluado
23-1	1,4e-006	$\geq 1,0e-005$
24-1	6.2e-008	$\geq 1,0e-005$
24-2	2,0e-005	no evaluado
24-3	1,3e-008	9,3e-006
24-4	4.28e-006	no evaluado
24-5	1,1E-8	no evaluado
24-6	9,4E-7	no evaluado
24-7	1.2E-6	1,0e-005
24-8	2,6E-8	1,0e-005
24-9	no evaluado	no evaluado
25-1	1,3e-008	$\geq 1,0e-005$
25-2	5,4e-009	$\geq 1,0e-005$
25-3	8,8E-9	4,4E-6

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 1: Mediana de CI_{50} de ensayo para Bub1 cinasa [mol/l]	Ensayo biológico 2: Mediana de CI_{50} para el ensayo de proliferación (línea de células HeLa) [mol/l]
25-4	5,03E-9	1,0e-005
26-1	1,7e-008	9.2e-006
26-2	2,4e-006	no evaluado
27-1	5,5e-008	3,9e-006
28-1	3,7e-006	no evaluado
29-1	1,1e-008	$\geq 1,0e-005$
29-2	8,9e-009	$\geq 1,0e-005$
30-1	1,7e-008	$\geq 1,0e-005$
30-2	2,0e-008	$\geq 1,0e-005$
30-3	8,4e-009	$\geq 1,0e-005$
31-1	4,7e-006	no evaluado
32-1	1.2e-007	$\geq 1,0e-005$
33-1	1,1e-008	$\geq 1,0e-005$
34-1	2,3e-007	$\geq 1,0e-005$
34-2	6.2E-6	$\geq 1,0e-005$
34-3	2,8e-008	8,7e-006
34-4	1.2E-7	no evaluado
35-1	1,3e-006	no evaluado
36-1	4,91E-9	3,3E-6
36-2	6.2E-9	4,4E-7
36-3	6,3E-9	4,3E-7
37-1	5,7E-9	4.2E-6
38-1	3,4E-9	1,4E-6
38-2	3,8E-9	1.2E-6
39-1	bajo evaluación	bajo evaluación
39-2	6,7E-7	$\geq 1,0e-005$
40-1	3,9E-8	no evaluado
41-1	1,9E-8	6,0E-6
42-1	6,7E-9	3,6E-6

Inhibición de la proliferación de células HeLa-MaTu-ADR, NCI-H460, DU145, Caco-2 y B16F10 por los compuestos de acuerdo con la presente invención, determinada como se describe en los Ensayos biológicos 2.0. Todos los valores de CI_{50} (concentración inhibidora a un 50 % de efecto máximo) están indicados en [mol/l].

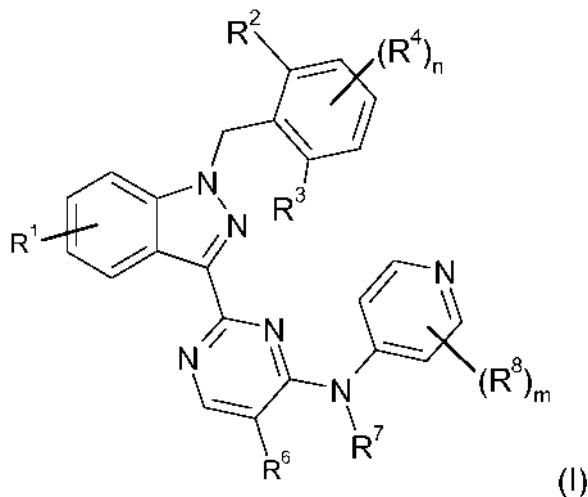
n.º ejemplo	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular HeLa-MaTu-ADR) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular MCF7) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular H460) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular DU145) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular Caco2) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular B16F10) Mediana de CI_{50} [mol/l]
2-4-1	1,3E-06	no evaluado	4,2E-06	3,3E-06	1,4E-06	1,2E-06
2-5-1	1,2E-06	3,1E-06	1,4E-06	1,7E-06	1,2E-06	1,1E-06
2-9-1	8,1E-06	no evaluado	1,0E-05	1,0E-05	1,0E-05	9,5E-06
2-11-1	3,0E-06	no evaluado	3,0E-06	3,0E-06	3,0E-06	2,9E-06
2-12-1	1,3E-06	no evaluado	1,5E-06	1,6E-06	1,4E-06	1,4E-06
2-16-1	1,2E-06	2,0E-06	2,9E-06	2,0E-06	2,6E-06	9,9E-07
2-24-1	1,3E-06	no evaluado	2,0E-06	1,3E-06	1,5E-06	1,4E-06
2-25-1	1,0E-05	no evaluado	1,0E-05	1,0E-05	1,0E-05	1,0E-05
2-26-1	3,9E-07	no evaluado	1,0E-06	5,3E-07	3,8E-07	4,2E-07
2-32-1	2,3E-06	no evaluado	8,5E-06	5,3E-06	2,4E-06	1,3E-06
2-34-1	1,2E-06	no evaluado	6,6E-06	2,6E-06	3,4E-06	1,2E-06
2-46-1	3,8E-07	no evaluado	8,8E-07	8,5E-07	9,0E-07	7,1E-07
2-11-2	1,0E-05	no evaluado	2,3E-06	3,6E-06	8,0E-06	2,1E-06
2-4-3	1,0E-07	no evaluado	9,0E-06	2,5E-06	1,9E-06	1,5E-06
4-2-1	5,8E-06	no evaluado	6,5E-06	1,0E-05	9,9E-06	3,7E-06
4-4	1,2E-06	no evaluado	3,5E-06	4,5E-06	9,0E-07	5,0E-07
4-8	3,6E-07	no evaluado	1,1E-06	1,2E-06	7,6E-07	5,7E-07
4-9	8,6E-07	no evaluado	1,3E-06	1,3E-06	7,8E-07	5,3E-07
4-19	1,0E-05	no evaluado	2,2E-06	2,3E-06	1,0E-05	5,3E-07
4-22	1,0E-05	no evaluado	2,1E-06	3,6E-06	9,5E-06	1,2E-06
5-2	3,0E-06	no evaluado	3,0E-06	3,0E-06	3,0E-06	3,0E-06
6-2	1,6E-06	no evaluado	1,7E-06	1,4E-06	1,2E-06	1,1E-06
10-2	5,9E-07	no evaluado	1,5E-06	1,4E-06	1,1E-06	9,0E-07
12-1	1,0E-05	no evaluado	1,0E-05	1,0E-05	1,0E-05	1,0E-05
13-1	1,3E-06	no evaluado	1,3E-06	1,6E-06	1,2E-06	7,9E-07

(continuación)

n.º ejemplo	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular HeLa-MaTu-ADR) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular MCF7) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular H460) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular DU145) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular Caco2) Mediana de CI_{50} [mol/l]	Ensayo biológico 2: Ensayo de proliferación (línea celular B16F10) Mediana de CI_{50} [mol/l]
15-1	1,2E-06	no evaluado	2,2E-06	1,2E-06	1,2E-06	7,6E-07
20-1	3,0E-06	no evaluado	3,0E-06	3,0E-06	3,0E-06	2,4E-06
38-2	1,1E-06	no evaluado	1,1E-06	1,3E-06	6,0E-07	6,0E-07
41-1	1,0E-05	no evaluado	1,0E-05	1,0E-05	3,3E-06	1,8E-06

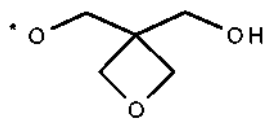
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} ,
 R^2/R^3 son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxihaloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} ,
 R^4 es independientemente hidrógeno, hidroxihaloalquilo C_{1-6} , alcoxihaloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , $-O-(alquilenilo\ C_{2-6})-O-C(O)-(alquilo\ C_{1-6})$, haloalcoxi C_{1-6} , $-C(O)OR^9$, $-(alquilenilo\ C_{1-6})-C(O)OR^9$, $-C(O)-(alquilo\ C_{1-6})$, $-C(O)NR^{10}R^{11}$, cicloalquilo C_{3-7} , $-S-(haloalquilo\ C_{1-6})$, SF_5 , $-SO_2NH-(cicloalquilo\ C_{3-7})$, $-SO_2NR^{10}R^{11}$, $NR^{10}R^{11}$, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, en la cual dos de R^2 , R^3 (R^4)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que contiene opcionalmente un doble enlace adicional y/u opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C_{1-4} ,
10 n es 0 - 3
 R^6 es (a) hidrógeno;
15 (b) hidroxihaloalquilo C_{1-6} ,
20 (c) ciano;
25 (d) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con
30 (d1) OH,
35 (d2) $-O-(alquilo\ C_{1-6})$,
40 (d3) $C(O)OR^9$,
45 (d4) $C(O)NR^{10}R^{11}$,
50 (d5) $NR^{10}R^{11}$,
55 (d6) $-S-(alquilo\ C_{1-6})$,
60 (d7) $-S(O)-(alquilo\ C_{1-6})$,
65 (d8) $-SO_2-(alquilo\ C_{1-6})$,
70 (d9) $SO_2NR^{10}R^{11}$,
75 (d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con $C(O)OR^9$ u oxo (=O),
80 (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , $C(O)OR^9$, $C(O)NR^{10}R^{11}$, $(alquilenilo\ C_{1-6})-O-(alquilo\ C_{1-6})$,
85 (e) $SO_2NR^{10}R^{11}$,
90 (f) cicloalcoxi C_{3-7} ,
95 (g) haloalcoxi C_{1-6} ,
100 (h) $COOR^9$,
105 (i) $-C(O)NR^{10}R^{11}$,
110 (j) $-O-heteroarilo$ opcionalmente sustituido con CN,
115 (k)

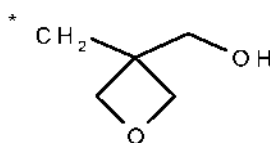


en la cual el * es el punto de unión,

(l) -O-(alquilenos C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, NH(CO)OR⁹,

R⁷ es

- 5 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo,
 (c) haloalquilo C₁₋₆,
 (d) hidroxialquilo C₁₋₆,
 (e)



en la cual el * es el punto de unión,

(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₆),

(g) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),

(h) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilenos C₂₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),

(i) -C(O)-heterociclilo,

(j) bencilo en el cual el anillo fenilo ring está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
 (k) heteroarilo

u

opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se une, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₆)-OH, (alquilo C₁₋₆)-NR¹⁰R¹¹,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

m es 0-4

R⁹ es (a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente está sustituido con hidroxilo,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -(CO)-(alquilo C₁₋₆), CHO, COOR⁹, o

junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, y que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

2. El compuesto de fórmula (l) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

R¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃,

R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆,

R⁴ es independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquilenos C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, -C(O)OR⁹, -(alquilenos C₁₋₆)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₆), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₆), SF₅, -SO₂NH-(3-7-cicloalquilo), -SO₂NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y opcionalmente un doble enlace adicional y/o un grupo carbonilo y/o un grupo alquilo C₁₋₄,

n es 0-3

R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxilo;

(c) ciano;

(d) alcoxi C₁₋₆ opcionalmente sustituido con

(d1) 1-2 OH,

(d2) NR¹⁰R¹¹,

(d3) SO₂NR¹⁰R¹¹,

(d4) heterociclilo,

(d5) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

(e) SO₂NR¹⁰R¹¹;

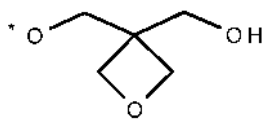
(f) cicloalcoxi C₃₋₇,

(g) haloalcoxi C₁₋₆,

(h) -C(O)NR¹⁰R¹¹,

(i) -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con CN,

(j)



en la cual el * es el punto de unión,

R⁷ es

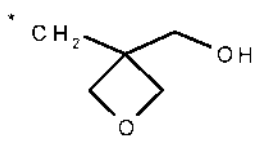
(a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₆, que está opcionalmente sustituido con heteroarilo,

(c) haloalquilo C₁₋₆,

(d) hidroxialquilo C₁₋₆,

(e)



en la cual el * es el punto de unión,

(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₆),

(g) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),

(h) -C(O)-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilenos C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆),

(i) -C(O)-heterociclilo,

(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,

(k) heteroarilo,

u

opcionalmente R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con hidroxilo-(alquilo C₁₋₆),

R⁸ es hidrógeno, halógeno, ciano, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

m es 0-4

R⁹ es (a) hidrógeno,

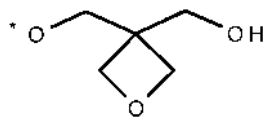
(b) alquilo C₁₋₆ que opcionalmente puede sustituirse sustituido con hidroxilo,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 5-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

3. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que

- 5 R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-3} ,
 R^2/R^3 son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} ,
 R^4 es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, NO_2 , alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-3} , alquino C_{2-3} , haloalquilo C_{1-3} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , -O-(alqueno C_{2-3})-O-C(O)-(alquilo C_{1-3}), haloalcoxi C_{1-3} , -C(O)OR⁹, -(alqueno C_{1-3})-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C_{1-3}), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C_{3-7} , -S-(haloalquilo C_{1-3}), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C_{3-7}), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, en el cual dos de R^2 , R^3 (R^4)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que contiene opcionalmente un doble enlace adicional y/u opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C_{1-3} ,
 10 n es 0-3
 R^6 es (a) hidrógeno;
 (b) hidroxilo;
 20 (c) ciano;
 (d) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con
 (d1) OH,
 (d2) -O-(alquilo C_{1-3}),
 (d3) C(O)OR⁹,
 25 (d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (d5) NR¹⁰R¹¹,
 (d6) -S-(alquilo C_{1-3}),
 (d7) -S(O)-(alquilo C_{1-3}),
 (d8) -SO₂-(alquilo C_{1-3}),
 30 (d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹, u oxo (=O),
 (d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} , C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alqueno C_{1-3})-O-(alquilo C_{1-3}),
 35 (e) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (f) cicloalcoxi C_{3-7} ,
 (g) haloalcoxi C_{1-6} ,
 (h) COOR⁹,
 (i) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
 40 (j) -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con CN,
 (k)

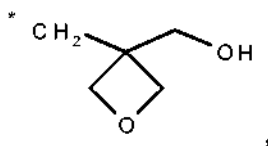


en la cual el * es el punto de unión,

(I) -O-(alqueno C_{2-3})-O-(alquilo C_{1-3}) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, NH(CO)OR⁹,

R^7 es

- 45 (a) hidrógeno,
 (b) alquilo C_{1-3} , que está opcionalmente sustituido con heteroarilo
 (c) haloalquilo C_{1-3} ,
 (d) hidroxialquilo C_{1-3} ,
 (e)



en la cual el * es el punto de unión,

(f) -C(O)-(alquilo C₁₋₃),

(g) -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃),

(h) -C(O)-(alquileo C₁₋₃)-O-(alquileo C₂₋₃)-O-(alquilo C₁₋₃),

(i) -C(O)-heterociclilo,

(j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes independientemente seleccionados entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹, (k) heteroarilo

u

opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se une, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₃)-OH, (alquilo C₁₋₃)-NR¹⁰R¹¹,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, haloalquilo C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹,

m es 0-4

R⁹ es (a) hidrógeno,

(b) alquilo C₁₋₃ que opcionalmente está sustituido con hidroxilo,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -(CO)-(alquilo C₁₋₃), CHO, COOR⁹ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

4. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1,

en el que

R¹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₃,

R²/R³ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, haloalquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄,

R⁴ es independientemente hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, alquileo C₂₋₄, alquileo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -O-(alquileo C₂₋₄)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₄), haloalcoxi C₁₋₄, -C(O)OR⁹, -(alquileo C₁₋₄)-C(O)OR⁹, -C(O)-(alquilo C₁₋₄), -C(O)NR¹⁰R¹¹, cicloalquilo C₃₋₇, -S-(haloalquilo C₁₋₄), SF₅, -SO₂NH-(cicloalquilo C₃₋₇), -SO₂NR¹⁰R¹¹, NR¹⁰R¹¹, heteroarilo que opcionalmente se sustituye independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, pueden formar junto con los dos átomos de carbono a los que están unidos, un anillo heterocíclico de 5, 6 o 7 miembros que contienen 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre O o N, y que contiene opcionalmente un doble enlace adicional y/u opcionalmente sustituido con un grupo oxo (=O) y/o un grupo alquilo C₁₋₄,

n es 0-3

R⁶ es (a) hidrógeno;

(b) hidroxilo;

(d) alcoxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con

(d1) OH,

(d2) -O-(alquilo C₁₋₄),

(d3) C(O)OR⁹,

(d4) C(O)NR¹⁰R¹¹,

(d5) NR¹⁰R¹¹,

(d6) -S-(alquilo C₁₋₄),

(d7) -S(O)-(alquilo C₁₋₄),

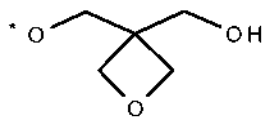
(d8) -SO₂-(alquilo C₁₋₄),

(d9) SO₂NR¹⁰R¹¹,

(d10) heterociclilo, que está opcionalmente sustituido con C(O)OR⁹, u oxo (=O),

(d11) heteroarilo, que está opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con ciano, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, C(O)OR⁹, C(O)NR¹⁰R¹¹, (alquileo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),

- (e) SO₂NR¹⁰R¹¹,
 (f) cicloalcoxi C₃₋₇,
 (g) haloalcoxi C₁₋₆,
 (h) COOR⁹,
 (i) -C(O)NR¹⁰R¹¹,
 (j) -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con CN,
 (k)

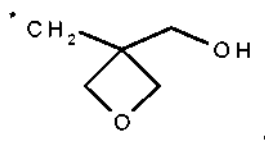


en la cual el * es el punto de unión,

(l) -O-(alquileo C₂₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄) que está opcionalmente sustituido con hidroxilo, NH(CO)OR⁹,

R⁷ es

- (a) hidrógeno,
 (b) (alquilo C₁₋₄)-heteroarilo,
 (c) haloalquilo C₁₋₄,
 (d) hidroxialquilo C₁₋₄,
 (e)



en la cual * es el punto de unión,

- (f) -C(O)-(alquilo C₁₋₄),
 (g) -C(O)-(alquileo C₁₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
 (h) -C(O)-(alquileo C₁₋₄)-O-(alquileo C₂₋₄)-O-(alquilo C₁₋₄),
 (i) -C(O)-heterociclilo,
 (j) bencilo en el cual el anillo fenilo está opcionalmente sustituido con 1-5 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄, ciano, C(O)OR⁹,
 (k) heteroarilo

u

opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se une, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N, y que está opcionalmente sustituido con (alquilo C₁₋₄)-OH, (alquilo C₁₋₄)-NR¹⁰R¹¹,

R⁸ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, C(O)NR¹⁰R¹¹, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, haloalcoxi C₁₋₄,

m es 0-2,

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ que opcionalmente está sustituido con hidroxilo,

R¹⁰, R¹¹ son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C₁₋₄, hidroxialquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, -C(O)-(alquilo C₁₋₄), o COOR⁹ o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S o N, que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de flúor o COOR⁹,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

5. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en el que,

R¹ es hidrógeno,

R²/R³ es independientemente hidrógeno, flúor, cloro, bromo, ciano, hidroxilo, CF₃, -O-CH₃ u -O-CH₂-CF₃,

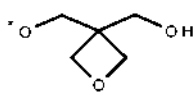
R⁴ es independientemente cada uno del otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, NO₂, hidroxilo, -CH₃, -

C₃H₇, ciclopropilo, 1-propenilo, - C=CH, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, -OCH₃, -O-CH₂-CH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-O-C(O)-CH₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOH, -CH₂-COOC₂H₅, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolinilo), -SO₂-NH-ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino), NH₂, NH-C(O)(CH₃), 5-metil-oxa-diazol-3-ilo, N-pirrolilo, N-pirazolilo, -S-CF₃, SF₅, en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, forman juntos -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -

(CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-, que junto con los dos átomos de carbono a los que se unen, forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros,

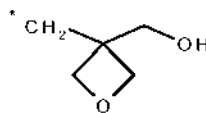
n es 0, 1, 2, 3,

R⁶ es hidrógeno, hidroxilo, ciano, -O-ciclopropilo, -OCH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-OH, -O-(CH₂)₂-NH₂, -O(CH₂)₂-N(CH₃)₂, -O-(CH₂)₂-O-CH₃, -O-(CH₂)₂-O-(CH₂)₂-OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂OH, -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-NH-C(O)OC(CH₃)₃, -O-CH₂-COOH, -O-CH₂-COOC₂H₅, C(O)NH₂, -O-CH₂-C(O)-(3-fluoro-N-azetidina), -O-CH₂-C(O)-(3,3-difluoro-N-azetidina), -O-CH₂-CH(OH)-CH₂-N-piperidinilo, -O-(CH₂)₂(morfolin-4-ilo), -O-CH₂-(morfolin-2-ilo), -O-CH₂-(morfolin-2-il-4-*terc*-butoxicarboxilato), -O-CH₂-(pirrolidin-2-ona-5-ilo), -O-(CH₂)₂-S-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO-CH₃, -O-(CH₂)₂-SO₂-CH₂, -O-CH₂-SO₂NH₂, -SO₂-CH(CH₃)₂,



en la cual * es el punto de unión, -O-(CH₂)₂-tetrazolilo, -O-CH₂-tetrazolilo, -O-piridin-4-ilo, -O-(3-cianopiridin-4-ilo), u -O-CH₂-(oxadiazol)-CH₂-O-CH₃,

R⁷ es hidrógeno, metilo, difluorometilo, hidroxietilo,



en la cual * es el punto de unión, -(CH₂)₂-tetrazolilo, piridin-4-ilo, -C(O)-tetrahidropiran-4-ilo, -C(O)-CH₂-O-CH₃, -C(O)-CH₃, -C(O)CH₂-O-(CH₂)₂-O-CH₃, C(O)OCH₂-CH=CH₂, o bencilo que está opcionalmente sustituido una o más veces con flúor, cloro, bromo, ciano, metilo, difluorometilo, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, -O-CH₂-CF₃, -C(O)OCH₃, u

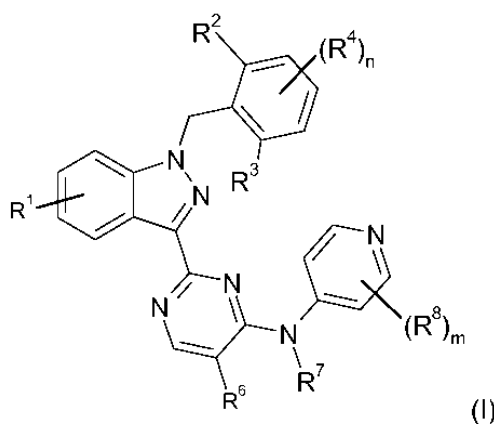
opcionalmente, R⁶ y R⁷ junto con el átomo de nitrógeno al que R⁷ se une, forman un anillo de 6 miembros que puede contener un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O, S, N y que además está opcionalmente sustituido con -CH₂-OH o -CH₂-NH-CHO,

R⁸ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, ciano, CH₃, CF₃, CH₂-OH, OCH₃, C(O)OH, C(O)OCH₃, C(O)OC₂H₅, C(O)O(CH₂)₂-OH, C(O)NH₂, C(O)NHCH₃,

m es 0, 1 o 2

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

6. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

R¹, R², R³, n, R⁶, R⁷, R⁸ y m tienen los significados de acuerdo con la reivindicación 5, y

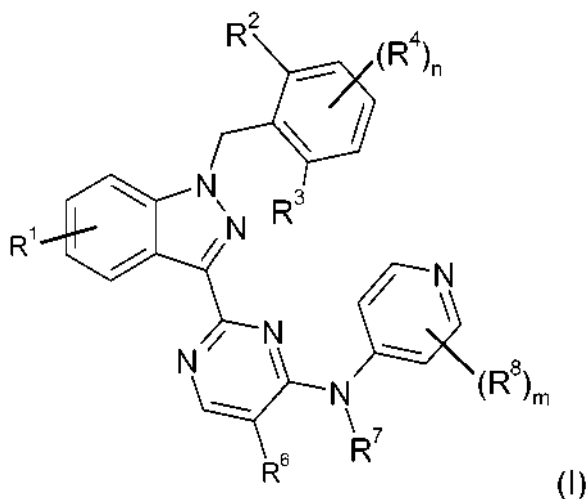
R⁴ es independientemente cada uno del otro, hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, ciano, NO₂, hidroxilo, -CH₃, -C₃H₇, ciclopropilo, 1-propenilo, -C=CH, -CF₃, -CH₂-OH, -CH₂-CH₂-OH, -C(CH₃)₂-OH, -CH₂-C(CH₃)₂-OH, -C(CH₃)₂-CH₂-OH, -OCH₃, -O-CH₂-CH₃, -OCF₃, -OCF₂H, -OCH₂CF₃, -O-(CH₂)₂-O-C(O)-CH₃, -C(O)CH₃, -COOH, -C(O)OCH₃, -C(O)OC₂H₅, -C(O)OC(CH₃)₃, -CH₂-COOH, -CH₂-COOC₂H₅, -C(CH₃)₂-COOC₂H₅, -C(O)NH₂, -C(O)NH(CH₃), -C(O)N(CH₃)₂, -C(O)NH-(CH₂)₂-OH, -C(O)-(N-morfolinilo), -SO₂-NH-ciclopropilo, -SO₂-(N-morfolino), NH₂, NH-C(O)(CH₃), 5-metil-oxa-diazol-3-ilo, N-pirrolilo, N-pirazolilo, y -S-CF₃, SF₅,

estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre: hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₆,

en el cual dos de R², R³ (R⁴)_n, cuando se encuentran en posición orto entre sí, forman juntos -O-CH₂-CH₂-CH₂-O-, -O-CH₂-CH₂-, -(CH₃)C=CH-(C=O)-O-, -CH₂-(C=O)-O-, -(CH₂)₂-(C=O)-NH-, que junto con los dos átomos de carbono a los que se unen forman un anillo de 5, 6 o 7 miembros,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

7. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

R¹, R², R³, n, R⁶, R⁷, R⁸ y m tienen los significados de acuerdo con la reivindicación 5, y

R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₃, cicloalquilo C₃₋₆, alqueno C₂₋₃, haloalquilo C₁₋₃, hidroxialquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, haloalcoxi C₁₋₃, -C(O)-(alquilo C₁₋₃), COOH, (alqueno C₁₋₃)-COOH, -(alqueno C₁₋₃)-COO-(alquilo C₁₋₃), -COO-(alquilo C₁₋₃), -C(O)NH₂, -C(O)NH(alquilo C₁₋₃), -C(O)N(alquilo C₁₋₃)₂, -C(O)NH-(alquilo C₁₋₃)-OH, -C(O)-(N-heterociclilo), -SO₂-NH-(cicloalquilo C₃₋₆), -SO₂-(N-heterociclilo),

estando dicho grupo opcionalmente sustituido, una o más veces, de manera idéntica o diferente, con un sustituyente seleccionado entre:

hidroxilo, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₆,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

8. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en el que,

R¹ es hidrógeno.

9. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,

en el que,

R² y R³ son halógenos, especialmente flúor, cloro o bromo, preferentemente flúor o cloro.

10. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4,

en el que,

R⁴ es independientemente alquilo C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, -O-(alqueno C₂₋₆)-O-C(O)-(alquilo C₁₋₆), haloalcoxi C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₇.

11. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que,

R^4 es independientemente alquilo C_{1-4} , hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , -O-(alquileo C_{2-4})-O-C(O)-(alquilo C_{1-4}), haloalcoxi C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-7} .

5 12. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que,

R^4 se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C_{1-3} , cicloalquilo C_{3-6} , hidroxialquilo C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} , haloalcoxi C_{1-3} .

10 13. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que,

n es 1.

14. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que,

R^6 es (d) alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido independientemente una o más veces con

15 (d1) OH,
(d5) $NR^{10}R^{11}$.

15. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que,

20 R^6 es -O(alquilo C_{1-3}), -O-(haloalquilo C_{1-3}), -O-(alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil)-OH u -O(alquileo C_{1-3} opcionalmente sustituido con un grupo hidroxil)- $NR^{10}R^{11}$, preferentemente alcoxi C_{1-3} , -O-(alquileo C_{1-3})-OH, -O-(alquileo C_{1-3})- NH_2 , -O-(alquileo C_{1-3})-NH(alquilo C_{1-3}) u -O-(alquileo C_{1-3})-N(alquilo C_{1-3})₂.

16. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que,

25 R^7 es hidrógeno.

17. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que,

R^8 es halógeno, alquilo C_{1-6} o haloalquilo C_{1-6} .

30 18. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que,

R^8 es flúor, alquilo C_{1-3} , haloalquilo C_{1-3} .

19. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que,

m es 0, 1 o 2.

35 20. El compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que,

40 R^{10} , R^{11} son independientemente cada uno del otro hidrógeno, alquilo C_{1-4} , o junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en O o N, y que está opcionalmente sustituido con 1-2 átomos de halógeno, especialmente átomos de flúor.

21. Los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

45 2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
2-[1-(6-cloro-2-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
5-metoxi-2-[1-[3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
2-[1-(2-cloro-4,5-dimetilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
5-metoxi-2-[1-[4-(pentafluoro- λ^6 -sulfanil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
N-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-2-[1-(2,6-difluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-

- 4-amina,
 2-[1-[(6-bromo-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 5 amina,
 2-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo,
 2-[1-(2-cloro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepin-6-ilmetil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 10 N-(2,6-difluorobencil)-2-[1-(2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(3-[(trifluorometil)sulfanil]bencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-2-[1-(2,3-difluoro-4-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 15 amina,
 5-metoxi-2-[1-[4-(1H-pirazol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-diclorobencil)-2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(4-[(trifluorometil)sulfanil]bencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-clorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina, N-(2-clorobencil)-2-[1-(2-
 20 clorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-cloro-4-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzoato de metilo,
 3-cloro-4-[(2-[1-[2-cloro-4-(metoxicarbonil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)(piridin-4-
 il)amino]metil]benzoato de metilo,
 2-[1-(4-bromo-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 25 2-[1-(2-cloro-4-fluoro-3-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-2-[1-(4-etoxi-2,3-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
 amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 30 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-N-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-2-[1-[2,3,5,6-tetrafluoro-4-(2,2,2-
 trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 2,4-dicloro-3-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzoato de metilo,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-N-(2,4,6-trifluorobencil)-2-[1-(2,4,6-trifluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 35 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 2-[1-(2,4-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluoro-4-yodobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(2-bromobencil)-2-[1-(2-bromobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 40 ácido [3-fluoro-4-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]fenil]acético,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-(2,3,5,6-tetrafluoro-4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-2-[1-[2,6-dicloro-4-(trifluorometoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-
 45 (piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 7-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona,
 2-[1-(2-cloro-4-yodobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-[2-cloro-6-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 50 2-[1-(2-cloro-5-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina, 7-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-
 ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]-4-metil-2H-cromen-2-ona,
 3-fluoro-4-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo,
 4-[(2-[1-(4-ciano-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il)(piridin-4-il)amino]metil]-3-
 fluorobenzonitrilo,
 55 2-[1-[2,6-dicloro-3-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]fenil]acetato de etilo,
 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-ciclopropil-4-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]bencenosulfonamida,
 6-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]-1-benzofuran-2(3H)-ona,
 60 2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-cloro-4-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzoato de *terc*-butilo,
 2-[3-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]fenil]-2-metilpropanoato de etilo,
 4-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo,
 5-metoxi-2-[1-[4-(morfolin-4-ilsulfonil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 65 2-[1-(2,6-dicloro-3-nitrobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3-[(3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il)metil]benzonitrilo,

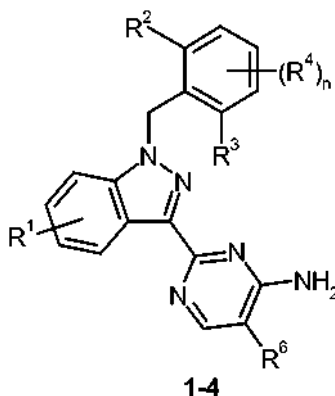
N-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-2-[1-[4-(difluorometoxi)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-N-(piridin-4-il)-2-[1-[3-(1H-pirrol-1-il)bencil]-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzonitrilo,
 5-metoxi-2-[1-[2-metoxi-4-(trifluorometil)bencil]-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2,6-difluoro-3-metilbencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
 2-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenoxi]acetato de etilo,
 2-[1-(2,6-difluoro-4-propoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2-fluoro-6-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol
 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-ol,
 15 {3-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,
 {3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]oxetan-3-il}metanol,
 (3-[(2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[(3-(hidroximetil)oxetan-3-il]metoxi)pirimidin-4-il)(piridin-4-il)amino]metil]oxetan-3-il}metanol,
 20 1-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metanosulfonamida,
 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-[2-(1H-tetrazol-5-il)etoxi]-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]pirimidin-
 25 4-amina,
 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(1H-tetrazol-5-ilmetoxi)pirimidin-4-amina,
 5-[2-(dimetilamino)etoxi]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 1-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-3-(piperidin-1-il)propan-2-
 30 ol,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]morfolin-4-carboxilato de *terc*-butilo,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 35 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[(3-(metoximetil)-1,2,4-oxadiazol-5-il]metoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 ({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acetato de etilo,
 1-(3,3-difluoroazetidín-1-il)-2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanona,
 2 [1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfanil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etanol,
 40 ácido fórmico - (5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-ona (1:1),
 (5R)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-
 45 ona,
 {2-2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etoxi]etil}carbamato de *terc*-butilo,
 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)-1-(3-fluoroazetidín-1-il)etanona,
 (5S)-5-[(2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)metil]pirrolidin-2-
 50 ona,
 [2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etil]carbamato de *terc*-butilo,
 N-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-il}metil)formamida,
 55 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-ciclopropil)-2,6-difluorobencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-(1-{2,6-difluoro-4-[(1E)-prop-1-en-1-il]bencil}-1H-indazol-3-il)-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 60 1-[3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanona,
 [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol,
 2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]etanol,
 2-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-1-ol,
 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-il]metanol,
 65 [3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]propan-2-ol,
 1-[3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]-2-metilpropan-2-ol,

- 2- [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]propano-2-ol,
5-(difluorometoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
5-(difluorometoxi)-N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-
amina,
- 5 4-[(difluorometil)(piridin-4-il)amino]-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-ol,
2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina,
2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)pirimidin-4-amina,
3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,
(2S)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,
10 (2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol,
2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,
2-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)-N-metilpiridin-3-carboxamida,
15 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de 2-hidroxietilo,
5-(ciclopropiloxi)-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
clorhidrato de 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1),
clorhidrato de (2S)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol
20 (1:1),
clorhidrato de 2-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)etanol (1:1),
clorhidrato de 2-[1-(2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina (1:1),
clorhidrato de [2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]metanol
(1:1),
- 25 clorhidrato de (2R)-3-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)propano-1,2-diol
(1:1),
N-[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-N-(piridin-4-il)acetamida,
N-[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-metoxi-N-(piridin-4-il)acetamida,
N-[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-N-(piridin-4-il)tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida,
30 N-[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il]-2-(2-metoxietoxi)-N-(piridin-4-il)acetamida,
2-[2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il](piridin-4-il)amino]etanol,
(3-{{2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}(piridin-4-il)amino)metil]oxetan-3-il)metanol,
2-[1-[4-bromo-2-fluoro-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
2-[1-[4-bromo-2,6-bis(2,2,2-trifluoroetoxi)bencil]-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
35 ácido 2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico,
ácido (2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-il}oxi)acético,
2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida,
2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N,N-dimetilbenzamida,
40 2,4-dicloro-N-(2-hidroxietil)-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzamida,
[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil](morfolin-4-il)metanona,
3,5-difluoro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida,
2-[1-(4-etinil-2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
{2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-8-(piridin-4-il)-7,8-dihidro-6H-pirimido[5,4-b][1,4]oxazin-7-il}metanol,
45 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-metil-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N,N-di(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de metilo,
2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
50 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
2-[(3-{4-[(2,6-dimetilpiridin-4-il)amino]-5-metoxipirimidin-2-il}-1H-indazol-1-il)metil]-5-etoxi-3-fluorofenol,
4-({5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona,
4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-2(1H)-ona,
4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)nicotinonitrilo,
- 55 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
4-({5-metoxi-2-[1-(4-propilbencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
4-({2-[1-(2,6-difluoro-4-hidroxibencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carbonitrilo,
60 4-({4-[(3-cianopiridin-4-il)amino]-2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-5-il}oxi)piridin-3-carbonitrilo,
5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-[3-(trifluorometil)piridin-4-il]pirimidin-4-amina,
ácido 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)benzoico,
ácido fórmico - 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metil-benzamida
(1:1),
- 65 3-cloro-4-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)-N-metilbenzamida,
4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxamida,

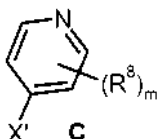
ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxílico,
 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-hidroxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carbonitrilo
 2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-5-carboxamida,
 clorhidrato del ácido 4-({2-[1-(2-fluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(2-hidroxietoxi)pirimidin-4-il}amino)piridin-3-
 carboxílico (1:1),
 N-(2-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 N-(2,6-difluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 N-(3-fluoropiridin-4-il)-5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]pirimidin-4-amina,
 5-metoxi-2-[1-(4-metoxibencil)-1H-indazol-3-il]-N-(2-metilpiridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-(difluorometil)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 (Enantiómero 1),
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina
 (Enantiómero 2),
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-[2-(metilsulfinil)etoxi]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 5-(2-aminoetoxi)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-(morfolin-2-ilmetoxi)-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 4-({2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-il}amino)piridin-3-carboxilato de etilo,
 N-(3,5-difluoropiridin-4-il)-2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxipirimidin-4-amina,
 2-[1-(3-amino-2,6-diclorobencil)-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,
 N-[2,4-dicloro-3-({3-[5-metoxi-4-(piridin-4-ilamino)pirimidin-2-il]-1H-indazol-1-il}metil)fenil]acetamida,
 2-[1-(4-etoxi-2,6-difluorobencil)-4-metil-1H-indazol-3-il]-5-metoxi-N-(piridin-4-il)pirimidin-4-amina,

o un N-óxido, una sal, un tautómero o un estereoisómero de dicho compuesto, o una sal de dicho N-óxido, tautómero o estereoisómero.

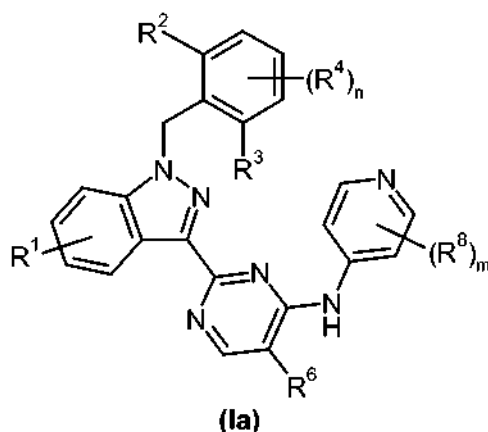
22. Procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 21, en el que R^7 es hidrógeno como se refleja en la fórmula (Ia), **caracterizado porque** un compuesto de fórmula (1-4)



en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 y n tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (C)

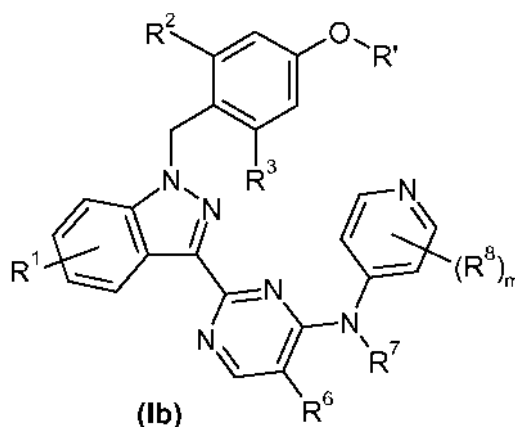


en la cual R^8 y m tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y X' representa F, Cl, Br, I, ácido borónico o un éster del ácido borónico éster en presencia de una base adecuada, y un catalizador de paladio adecuado, opcionalmente en presencia de un ligando adecuado, para formar un compuesto de fórmula (Ia)



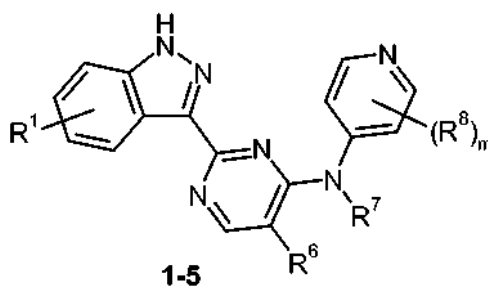
que posteriormente se desprotege opcionalmente para formar un compuesto de general formula (I) en la que R^7 es hidrógeno y R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^8 y n y m tiene el mismo significado como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

- 5 23. Procedimiento de fabricación de compuestos de fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 21, en el que un compuesto de fórmula (Ib)

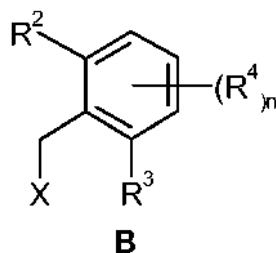


en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , R^8 y m tienen los significados de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 y R' es alquilo C_{1-6} o bencilo,

- 10 se trata con un sistema ácido adecuado para escindir el grupo bencílico con el fin de obtener un compuesto de fórmula 1-5

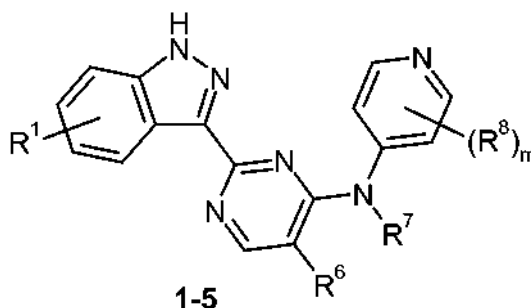


seguido de hacer reaccionar el compuesto de fórmula 1-5 con un compuesto de general formula (B),



en la que R^2 , R^3 , R^4 y n tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 y X representa Cl, Br, I, un arilsulfonato, tal como sulfonato de p-tolueno, o un alquilsulfonato, tal como sulfonato de metano o un grupo sulfonato de trifluorometano, en un sistema disolvente adecuado, en presencia de una base adecuada, en un intervalo de temperatura de la temperatura ambiente al punto de ebullición del disolvente respectivo, para formar compuestos de fórmula general (I).

24. Un compuesto intermedio de fórmula general (1-5) de acuerdo con la reivindicación 23,



en la cual R^1 , R^6 , R^7 , R^8 y m tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

25. Uso de un compuesto de fórmula 1-5 de acuerdo con la reivindicación 24 para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.

26. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades.

27. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 26, en el cual las enfermedades son enfermedades y/o trastornos hiperproliferativos que responden a la inducción de la apoptosis.

28. El compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con de acuerdo con la reivindicación 27, en el cual las enfermedades y/o trastornos hiperproliferativos que responden a la inducción de la apoptosis son tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

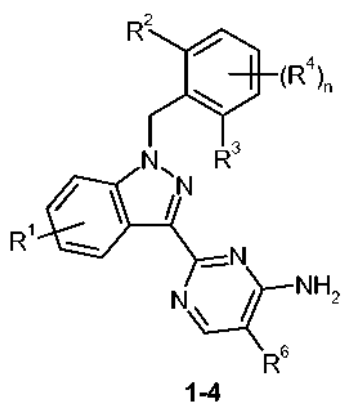
29. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 28, en el cual los tumores son tumores cervicouterinos, de mama, de pulmón de células no pequeñas, de próstata, de colon o melanomas y o metástasis de los mismos.

30. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, junto con al menos un auxiliar farmacéuticamente aceptable.

31. Una composición de acuerdo con la reivindicación 30 para el tratamiento de tumores hematológicos, tumores sólidos y/o metástasis de los mismos.

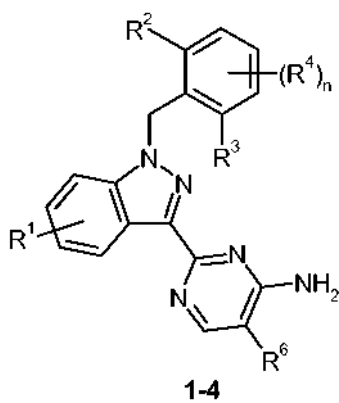
32. Una combinación que comprende uno o más primeros principios activos seleccionados de un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, y uno o más segundos principios activos seleccionados entre agentes antineoplásicos quimioterapéuticos y agentes anticancerígenos específicos del objetivo.

33. Un compuesto intermedio de fórmula general (1-4),



en la cual R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y n tienen el significado de acuerdo con la reivindicación 9.

34. Uso de un compuesto de fórmula 1-4



- 5 en la cual R¹, R², R³, R⁴, R⁶ y n tienen el significado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la fabricación de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21.