

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 479**

51 Int. Cl.:

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2013 PCT/US2013/022135**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.07.2013 WO13109882**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2013 E 13738382 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018 EP 2804861**

54 Título: **Compuestos de pirimidina sustituidos y su uso como inhibidores de SYK**

30 Prioridad:
20.01.2012 US 201261588793 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2018

73 Titular/es:
**GENOSCO (50.0%)
12801 Busch Place
Santa Fe Springs, CA 90670, US y
OSCOTEC INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:
**CHOI, JANG-SIK;
HWANG, HAE-JUN;
LEE, EUNHO;
LEE, JAEKYOO;
SONG, HO-JUHN;
KIM, SE WON;
KIM, JUNG-HO;
KOH, JONG, SUNG;
LEE, TAE-IM;
CHOI, YUNG-GEUN;
HAN, IK-HWAN;
LEE, JAESANG;
LEE, IN YONG y
JUNG, DONG SIK**

74 Agente/Representante:
ISERN JARA, Jorge

Observaciones :

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

ES 2 668 479 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de pirimidina sustituidos y su uso como inhibidores de SYK

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos No. 61/588.793, presentada el 20 de enero de 2012, cuyos contenidos se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La SYK (tirosina quinasa de bazo) es una tirosina quinasa intracelular que está implicada en el acoplamiento de inmunorreceptores activados para señalar los eventos corriente abajo que median diversas respuestas celulares, incluyendo proliferación, diferenciación y fagocitosis.

Los receptores en los que SYK realiza una función importante en la transducción de señales incluyen, por ejemplo, los receptores para IgE (FcεR1) e IgG (FcγR1) en mastocitos y células B, el receptor de células B (BCR) y el receptor de células T (TCR) en las células B y T, el receptor ICAM1 (ICAM1 R) en las células epiteliales del tracto respiratorio, el receptor DAP12 en las células asesinas naturales, las células dendríticas y los osteoclastos, el receptor de células T en una subpoblación de células T-auxiliares (células Th-17), así como los receptores de integrina para integrinas β1, β2 y β3 en neutrófilos, monocitos y macrófagos (Ruzza et al., Expert Opin. Ther. Patents, 2009, 19(10), 1361-1376; Ulanova et al., Expert Opin. Ther., Target., 2005, 9(5), 901-921; Wang y col., J. Immunol., 2006, 177, 6859-6870; Slack et al., European J. Immunol., 2007, 37, 1600-1612).

La desregulación y/o mala regulación de diferentes vías de transducción de señales de SYK en diferentes tipos de células han sido implicadas en numerosas enfermedades y trastornos, por ejemplo, rinitis alérgica, asma, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide (AR), osteopenia, osteoporosis, EPOC y diversos leucemias y linfomas. La inhibición de la actividad de SYK por la presente invención puede ofrecer una opción terapéutica para el tratamiento de muchas enfermedades asociadas con la actividad de SYK.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la inflamación de las articulaciones articulares que conduce a una destrucción debilitante del hueso y el cartílago.

Los estudios que usaron células de ratones inactivadas por SYK mostraron fenotipos característicos por bloqueo en el desarrollo de células B (M.Turner et al., Nature, 1995, 378, 298-302; Cheng et al., Nature, 1995, 378, 303-306). Estos estudios y otros demuestran que se requiere SYK para la diferenciación y activación de las células B. Por lo tanto, es probable que la inhibición de la actividad de SYK en pacientes con AR bloquee la función de las células B y, por lo tanto, reduzca la producción de factor reumatoide. Además del papel de SYK en la función de células B, el requerimiento de actividad de SYK en la señalización del receptor de Fc (FcR) es relevante para el tratamiento de la AR. Se ha sugerido que la activación de FcR por complejos inmunes en AR contribuye a la liberación de múltiples mediadores proinflamatorios.

Se demostró que el objetivo de la función de las células B por el anticuerpo rituximab, un anticuerpo que destruye las células B es una estrategia terapéutica apropiada para tratar enfermedades autoinmunes tales como AR (Edwards et al., New Eng. J. Med., 2004, 350(25), 2572-2581). Además, la deficiencia genética de SYK en el compartimento hematopoyético bloqueó completamente el desarrollo de todos los signos macroscópicos y microscópicos de artritis en el modelo de ratón inducido por autoanticuerpos contra artritis. Además, se demostró que la mutación SYK^{-/-} evitaba la aparición de erosiones óseas periarticulares. Finalmente, las quimeras de médula ósea SYK^{-/-} estaban completamente protegidas de la pérdida articular de la función articular (Jakus et al., Arthritis Rheum., 2010, 62(7), 1899-1910).

Los inhibidores de SYK también pueden ser útiles en la terapia del cáncer, específicamente malignidades hemo, particularmente linfomas no Hodgkin que incluyen linfomas foliculares (LF), células de manto, Burkitt y linfocitos B grandes difusos (DLBCL). Se encuentra que SYK es desregulada por sobreexpresión y/o activación constitutiva en una variedad de tumores primarios de linfoma B y en líneas celulares de linfoma B. A través de la vía PI3K/AKT, la vía PLD y la señalización independiente de AKT, se sabe que SYK activa el mTOR (objetivo mamífero de la rapamicina) que a su vez aumenta la supervivencia y la proliferación de las células B. La inhibición de SYK in vitro resulta en una disminución de la activación de mTOR y una reducción de la clonicidad en las células FL. (Lesux L. et al., Blood, 2006, 108(13), 4156-4162 y Gurujan M. et al., J. Immun., 2007, 178, 111-121).

Los inhibidores de SYK también pueden ser útiles en el tratamiento del asma y la rinitis.

La rinitis alérgica y el asma son enfermedades asociadas con reacciones de hipersensibilidad y eventos inflamatorios que implican una multitud de tipos de células que incluyen mastocitos, eosinófilos, células T y células dendríticas. SYK se posiciona para transducir las señales celulares corriente abajo asociadas con los receptores

FcεR1 y FcγR1 de reticulación. Tras la exposición al alérgeno, los receptores de inmunoglobulina de alta afinidad para IgE (FcεR1) e IgG (FcγR1) se entrecruzan y activan los procesos posteriores en los mastocitos y otros tipos de células que conducen a la liberación de mediadores proinflamatorios y espasmógenos de las vías respiratorias. En los mastocitos, por ejemplo, la reticulación del receptor de IgE por alérgeno conduce a la liberación de mediadores que incluyen histamina de gránulos preformados, así como a la síntesis y liberación de mediadores lipídicos recientemente sintetizados que incluyen prostaglandinas y leucotrienos, que conducen a eventos inflamatorios.

Los inhibidores de SYK también pueden ser útiles en el tratamiento de la urticaria desencadenada por reacciones alérgicas, pero muchos casos tienen una etiología poco clara. La urticaria aguda y crónica son enfermedades comunes de la piel. Existen muchas similitudes patológicas en pacientes con urticaria crónica con mástil inducido por alérgenos y reacciones de desgranulación de células basófilas a través de la activación de IgE. Alrededor del 40% de los pacientes con urticaria espontánea crónica contienen autoanticuerpos IgG séricos que se dirigen a IgE o FcεR y se cree que estos estimulan la liberación de histamina y otro mediador a través de la desgranulación de mástil y basófilos. Los inhibidores de SYK inhibirían la respuesta de señalización después de la activación del FcεR medicado con IgE e inhibirían la liberación del mediador que se sabe que está implicado en la pruritis crónica en múltiples enfermedades.

Un inhibidor de la actividad de la quinasa de SYK también podría usarse terapéuticamente en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) causada por microbios y alérgenos. La EPOC se caracteriza por un deterioro sucesivo de la función pulmonar y la inflamación crónica de las vías respiratorias, que se inicia y produce por sustancias nocivas de todo tipo y contribuye al mantenimiento del curso de la enfermedad. A nivel celular, en la EPOC existe, en particular, una multiplicación de linfocitos T, neutrófilos, granulocitos y macrófagos. Se sabe que un aumento en el número de linfocitos CD8 positivos está directamente relacionado con el deterioro de la función pulmonar. Otra característica de la EPOC son los deterioros agudos de la función pulmonar (exacerbaciones), caracterizados por virus (por ejemplo, rinovirus) o infecciones bacterianas (por ejemplo, por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*). Un inhibidor de la actividad de la quinasa SYK también podría usarse terapéuticamente en los deterioros agudos de los pulmones causados por los virus Rhino.

El documento WO03/057695A1 (Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.) describe nuevas 1,6-naftiridinas que tienen actividad inhibidora de SYK. Tres solicitudes de patente más recientes, WO2010/015518A2, WO2010/015520A1 y WO2011/092128A1 (Boehringer Ingelheim International GmbH) describen compuestos que tienen actividad inhibidora de SYK.

El documento WO04/035604A2 (Millennium Pharmaceuticals, Inc.) describe las coordenadas estructurales de la proteína SYK humana.

El documento WO 2011/134971 A1 (Glaxo Group Ltd.) describe compuestos de 7-(1H-pirazol-4-il)-1,6-naftiridina como inhibidores de SYK.

El documento WO 2011/144585 A1 (F. Hoffmann-La Roche AG) describe los derivados de pirrolo [2,3-B] pirazina-7-carboxamida y su uso como inhibidores de JAK y SYK.

Sin embargo, sigue existiendo la necesidad de identificar compuestos adicionales que sean inhibidores de la tirosina quinasa del bazo (SYK).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

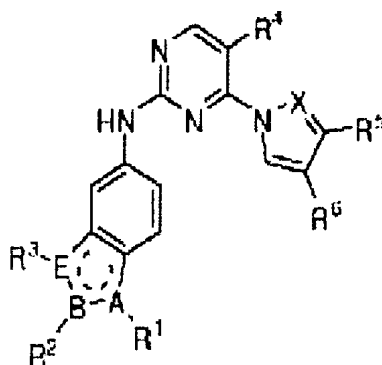
La presente invención se refiere a nuevos compuestos químicos que exhiben actividad de inhibición contra la proteína quinasa SYK (Tirosina quinasa del bazo), la preparación y formulación de los mismos y su uso para terapia y se define en las reivindicaciones adjuntas.

Los compuestos de la invención se seleccionan del grupo que consiste en:

- 55 Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-1H-indol-1-il)metanona;
2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 60 1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
(5-(4-(4-((3-Hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino) metanona;
- 65 (5-(4-(4-((3-Hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)(pirrolidín-1-il) metanona;

- Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona
- 5 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)indolina-1-3-il)etanona;
- (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 10 (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- (1-(2-(1-ciclopropil-3-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona
- 15 1-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 20 1-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona;
- (R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 25 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidinil)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona;
- 30 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 35 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 40 Ciclopropil(5-(4-(4-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 45 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 50 Ciclopropil(5-(4-(4-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 55 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 60 1-(5-(4-(4-((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazo-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- 65 2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;

- 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazo)-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- 5 (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona,
- Ciclopropil(1-ciclopropil-5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il) metanona;
- 10 (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 15 (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 20 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- (R)-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 25 1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-Hidroxil-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona,
- 30 Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiazetidil-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona;
- 35 Ciclopropil(5-(4-(4-((cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiazetidil-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona;
- 40 o puede ser una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- La presente invención se refiere además a una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la lista de citada anterior, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 45 La presente invención se refiere además a una cantidad efectiva de un compuesto de la lista citada anterior para usar en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico (LES), lupus discoide (cutáneo), asma y artritis reumatoide.
- 50 La presente invención se refiere además a una cantidad eficaz de un compuesto seleccionado de la lista citada anterior para uso en el tratamiento de linfomas no Hodgkin, en el que los linfomas no Hodgkin se selecciona del grupo que consiste en linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto, linfoma de células capsulares, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T y linfoma linfocítico crónico.
- 55 Se describen adicionalmente pero no son parte de la presente invención, derivados de pirimidina representados por la Fórmula (I) y su uso para el tratamiento de estados tales como molestias respiratorias, enfermedades alérgicas, osteopenia, osteoporosis, enfermedades gastrointestinales, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades del sistema nervioso periférico o central, asma, rinitis alérgica, artritis reumatoide, dermatitis alérgica y EPOC, y diversas leucemias y linfomas, u otras afecciones tratables mediante la inhibición de la actividad de SYK.
- 60 Se proporcionan compuestos de Fórmula (I), así como sales, diastereómeros, enantiómeros, racematos, hidratos o solvatos farmacológicamente aceptables de los mismos,



En donde:

5 A, B, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ y X se describen en este documento.

X es CH o N;

es un enlace simple o doble;

10 A es C, CH, N, O o S;

B es C, CH o N;

15 E es C, CH, N, O o S;

Cuando A es O o S, R¹ está ausente;

20 Cuando B es N y $\overline{\text{---}}$

representa un doble enlace entre B y E, R² está ausente;

Cuando E es O u S, R³ está ausente;

25 Cuando A es C, o CH, entonces

R¹ se selecciona de H, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, C(O)NR⁷R⁷, C(O)R⁷, S(O)_nR⁷, S(O)_nNR⁷R⁷, C(O)NR⁸R⁹, o S(O)_nNR⁸R⁹, donde cada n es 1 o 2 y el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₁₀, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, OR, NHR⁷, NR⁷R⁷, NR⁸R⁹ o cicloalquilo C₃-C₇;

30

Cuando A es N, entonces

35 R¹ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, C(O)NR⁷R⁷, C(O)R⁷, S(O)_nR⁷, S(O)_nNR⁷R⁷, C(O)NR⁸R⁹, o S(O)_nNR⁸R⁹, donde cada n es 1 o 2 y el alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, OR, NHR⁷, NR⁷R⁷, NR⁸R⁹ o cicloalquilo C₃-C₇;

35

40 R⁸ y R⁹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente para cada aparición:

i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están unidos R⁸ y R⁹, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con halo, amino, hidroxilo, R⁷, OR⁷, SR⁷, NHR⁷, NR⁷R⁷ o NR⁸R⁹; o

45

ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R⁷;

50 Cuando B es C o CH, entonces,

R² se selecciona de H, halo, CF₃, alquilo C₁-C₄ o arilo, en donde el alquilo C₁-C₄ o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo;

Cuando B es N, entonces,

R^2 es H o alquilo C_1-C_4 , en el que el alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi;

5 Cuando E es C, o CH, entonces

10 R^2 se selecciona de H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)R^7$, NR^7R^7 , $S(O)_nR^7$, $S(O)_nNR^7R^7$, $(CH_2)_nNR^7R^7$, NR^8R^9 , $(CH_2)_nNR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, donde cada n es 1 o 2 y el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_5-C_8 , arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, haloalquilo, NR^7R^7 , NR^8R^9 , o OR^7 ;

Cuando E es N, entonces

15 R^3 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)R^7$, $CH_2CH_2NR^7R^7$, $S(O)_nR^7$, $S(O)_nNR^7R^7$, $CH_2CH_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, donde cada n es 1 o 2 y el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, NR^7R^7 , NR^8R^9 , o OR^7 ;

20 R^4 se selecciona de H, halo, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , en donde el alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo;

25 R^5 se selecciona de H, halo, alquilo C_1-C_6 , CF_3 , CN, cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo C_5-C_8 , en donde cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo C_5-C_8 está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo;

30 R^6 se selecciona de CH_2OH , $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nOR^7$, $(CH_2)_nNHR^7$, $(CH_2)_nNR^7R^7$, $(CH_2)_nNR^7R^{10}$, $C(O)NHR^7$, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^{10}$, $CH_2)_nC(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $(CH_2)_nNHS(O)_nR^7$, $(CH_2)_nNR^7S(O)_nR^7$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, o $(CH_2)_nCN$, donde cada n es independientemente 1 o 2;

35 R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, halo, amino, hidroxilo o R^{13} ;

Cada R^{10} se selecciona independientemente de $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^7$ o $S(O)_nR^7$, en donde n es 1 o 2;

Cada R^{13} se selecciona independientemente de SR^7 , OR^7 , NR^7R^7 , $C(O)NR^7R^7$, $S(O)_nNR^7R^7$, $S(O)_nR^7$, NR^8R^9 , o $C(O)R^8R^9$, donde cada n es independientemente 1 o 2;

40 R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición:

45 i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están unidos R^{11} y R^{12} , en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R^{14} , en donde R^{14} es CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR^7$, COOH, COOR⁷, halo, amino, hidroxilo, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 , $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)NR^7R^7$, $OC(O)R^7$, $NHC(O)NR^8R^9$, $NHS(O)_nR^7$, $NHS(O)_nNHR^7$, en donde n es independientemente 1 o 2; o

50 ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R^7 ;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

55 En un aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden uno de los compuestos enumerados anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, tales composiciones farmacéuticas se formulan para administración intravenosa, administración subcutánea, inhalación, administración oral, administración rectal, administración parenteral, intravítrea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración óptica, administración oftálmica, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial o administración sublingual. En otras realizaciones, dicha composición farmacéutica se formula como tabletas, píldoras, cápsulas, un líquido, un inhalador, una solución de pulverización nasal, un supositorio, una solución, un gel, una emulsión, una pomada, gotas para los ojos o gotas para los oídos.

65 Se describen adicionalmente pero no son parte de la presente invención métodos para tratar una enfermedad o afección proliferativa celular, tal como cáncer, que comprende administrar a un sujeto que necesita dicho tratamiento

una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas o medicamentos de los mismos, en donde la enfermedad o afección proliferativa celular incluye, por ejemplo, linfoma de células B y/o linfocitos T. Se proporcionan métodos para inhibir el crecimiento de células cancerosas con un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 Se describe adicionalmente pero no es parte de la presente invención un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección mediada por SYK en un paciente que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I).

10 Se describen adicionalmente pero no son parte de la presente invención métodos para inhibir proteína quinasas, que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o una composición farmacéutica del mismo. La proteína quinasa incluye, pero no se limita a, SYK quinasa.

15 Se describen adicionalmente, pero no son parte de la presente invención, métodos para inhibir las proteína quinasas, que comprenden poner en contacto una célula con un compuesto de Fórmula (I). En cierta realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), el compuesto de Fórmula (I) inhibe eficazmente la actividad de una o más quinasas y mutantes asociados seleccionados entre SYK, MLK1 o PLK3. En ciertas realizaciones (que no caen dentro del alcance de la presente invención), las enfermedades o afecciones mediadas por proteína quinasas son enfermedades o afecciones inflamatorias, enfermedades respiratorias o enfermedades o afecciones autoinmunes, tales como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de distensión respiratorias en adultos (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, cáncer de mama, enfermedades asociadas al VIH o lupus.

25 Descritos adicionalmente, pero sin formar parte de la presente invención, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o afección mediada por quinasas administrando a un sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, en combinación con un segundo agente terapéutico.

30 Se describe adicionalmente pero no forma parte de la presente invención el uso de los compuestos para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o afección mediada por quinasas.

35 Se describen adicionalmente pero no son parte de la presente invención composiciones que comprenden estos compuestos, métodos para preparar estos compuestos, métodos para inhibir la actividad enzimática, particularmente actividad de la SYK quinasa, mediante el uso de estos compuestos, y el método para tratar enfermedades o síntomas de la enfermedad en un mamífero, particularmente cuando la inhibición de la actividad de la quinasa puede afectar el resultado de la enfermedad.

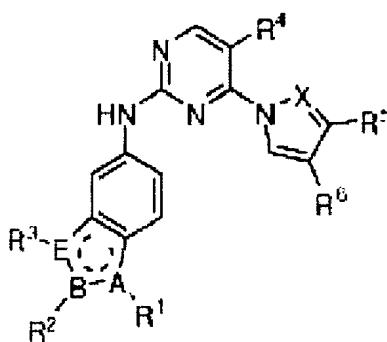
40 Otros aspectos y realizaciones de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

45 La presente invención proporciona derivados de pirimidina sustituidos y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos que son útiles para inhibir la actividad de SYK quinasa y para tratar enfermedades y trastornos mediados por SYK quinasa tales como enfermedades inflamatorias que incluyen artritis reumatoide, enfermedades autoinmunes incluyendo rinitis, cáncer incluyendo leucemia, linfoma y osteoporosis.

50 Se describen adicionalmente pero no son parte de la presente invención métodos para preparar derivados de pirimidina. La presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos uno de los compuestos de la presente invención junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo. Se describen adicionalmente pero no son parte de la invención intermedios útiles generados durante la síntesis de los compuestos derivados de pirimidina.

55 Se describe adicionalmente pero no forma parte de la presente invención un compuesto de Fórmula (I), o estereoisómero individual, mezcla de isómeros, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



X es CH o N;

5 es un enlace simple o doble;

A es C, CH, N, O o S;

B es C, CH o N;

10 E es C, CH, N, O o S;

Cuando A es O o S, R¹ está ausente;

15 Cuando B es N y representa un doble enlace entre B y E, R² está ausente;

d ---

20 Cuando E es O o S, R³ está ausente;

Cuando A es C, o CH, entonces

R¹ se selecciona de H, halo, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, C(O)NR⁷R⁷, C(O)R⁷, S(O)_nR⁷, S(O)_nNR⁷R⁷, C(O)NR⁸R⁹, o

25 S(O)_nNR⁸R⁹, donde cada n es independientemente 1 o 2. Más específicamente, R¹ puede ser Cl, Br, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, acetilo, metanosulfonilo o arenosulfonilo. El alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, OR⁷, NHR⁷, NR⁷R⁷, NR⁸R⁹, o cicloalquilo C₃-C₇;

30 Cuando A es N, entonces

R¹ se selecciona de H, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo, heteroarilo, C(O)NR⁷R⁷, C(O)R⁷, S(O)_nR⁷, S(O)_nNR⁷R⁷, C(O)NR⁸R⁹, o S(O)_nNR⁸R⁹, donde cada n es 1 o 2. Más específicamente, R¹ puede ser Cl, Br, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, acetilo, metanosulfonilo o arenosulfonilo. El alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₇, heterocicloalquilo C₅-C₈, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, OR⁷, NHR⁷, NR⁷R⁷, NR⁸R⁹ o cicloalquilo C₃-C₇;

40 R⁸ y R⁹, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición:

1. i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están unidos R⁸ y R⁹, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros está opcionalmente e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con halo, amino, hidroxilo, R⁷, OR⁷, SR⁷, NHR⁷, NR⁷R⁷, o NR⁸R⁹. Más específicamente, NR⁸R⁹ puede ser azetidino, pirrolidino o piperidino opcional e independientemente sustituido con halo, amino, hidroxilo, R⁷, OR⁷, SR⁷, NHR⁷, NR⁷R⁷, o NR⁸R⁹; o

2. ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos está opcionalmente sustituido con R⁷. Más específicamente, NR⁸R⁹ puede ser morfolino, tiomorfolino, piperazino u homopiperazino opcional e independientemente sustituido con R⁷;

55 Cuando B es C o CH, entonces,

R^2 se selecciona de H, halo, CF_3 , alquilo C_1-C_4 o arilo, en donde el alquilo C_1-C_4 o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo;

Cuando B es N, entonces,

5 R^2 es H o alquilo C_1-C_4 , en el que el alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, hidroxilo o alcoxi;

Cuando E es C, o CH, entonces

10 R^3 se selecciona de H, halo, C_1-C_6 alquilo, cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo,

$C(O)NR^7R^7$, $C(O)R^7$, NR^7R^7 , $S(O)_nR^7$, $S(O)_nNR^7R^7$, $(CH_2)_nNR^7R^7$, NR^8R^9 ,

15 $(CH_2)_nNR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, donde cada n es 1 o 2, y el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_5-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, haloalquilo, NR^7R^7 ,

20 NR^8R^9 u OR^7 . Más específicamente, R^3 puede ser Cl, Br, metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, acetilo, metanosulfonilo o aenosulfonilo;

Cuando E es N, entonces

25 R^3 se selecciona de H, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)R^7$, NR^7R^7 , $S(O)_nR^7$, $S(O)_nNR^7R^7$, $CH_2CH_2NR^7R^7$, NR^8R^9 , $CH_2CH_2NR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, donde cada n es 1 o 2, y el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_5-C_8 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, NR^7R^7 , NR^8R^9 , o OR^7 . Más específicamente, R^3 puede ser metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo, acetilo, metanosulfonilo o aenosulfonilo;

30 R^4 se selecciona de H, halo, CF_3 , alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , en donde el alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más de halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo. Más específicamente, R^4 puede ser F, Cl, Br, I, CH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , isopropilo o ciclopropilo;

35 R^5 se selecciona de H, halo, alquilo C_1-C_6 , CF_3 , CN, cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo C_5-C_8 , en donde el cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo C_5-C_8 está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo;

40 R^6 se selecciona de CH_2OH , $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nOR^7$, $(CH_2)_nNHR^7$, $(CH_2)_nNR^7R^7$, $(CH_2)_nNR^7R^{10}$, $C(O)NHR^7$, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^{10}$, $C(O)R^7$, $(CH_2)_nNHS(O)_nR^7$, $(CH_2)_nNR^7S(O)_nR^7$, $(CH_2)_nNR^nR^{12}$, $C(O)NR^nR^{12}$, o $(CH_2)_nCN$, donde cada n es independientemente 1 o 2;

45 R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo, en donde el alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, halo, amino, hidroxilo o R^{13} ;

Cada R^{10} se selecciona independientemente de $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^7$, o $S(O)_nR^7$, en donde n es 1 o 2;

50 Cada R^{13} se selecciona independientemente de SR^7 , OR^7 , NR^7R^7 , $C(O)NR^7R^7$, $S(O)_nNR^7R^7$,

$S(O)_nR^7$, NR^8R^9 , o $C(O)NR^8R^9$, donde cada n es independientemente 1 o 2;

R^{11} y R^{12} , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, independientemente de cada aparición:

55 i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo más que el átomo de nitrógeno al que R^{11} y

60 R^{12} están unidos, donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R^{14} , en donde R^{14} es $COOH$, $COOR^7$, CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR^7$, halo, amino, hidroxilo, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 , $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)NR^7R^7$, $OC(O)R^7$, $NHC(O)NR^8R^9$, $NHS(O)_nR^7$, $NHS(O)_nNHR^7$, en donde n es 1 o 2; o ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1-2 heteroátomos es opcionalmente sustituido con R^7 ;

65 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^1 se selecciona entre alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_5-C_8 , arilo, arilalquilo o heteroarilo. Donde el alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_5-C_8 , arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con halo, amino, hidroxilo, OR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 o cicloalquilo C_3-C_7 .

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^1 es $C(O)NR^7R^7$, $C(O)R^7$, $S(O)_nR^7$, o $S(O)_nNR^7R^7$, donde cada n es 1 o 2. R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. El alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, halo, amino, hidroxilo o R^{11} .

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^1 es $C(O)NR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, donde cada n es 1 o 2.

2. R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman: (i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están unidos R^8 y R^9 , en donde dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con halo, amino, hidroxilo, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 ; (ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos es opcionalmente sustituido con R^7 .

En ciertos aspectos, R^2 se selecciona de H, halo, CF_3 , alquilo C_1-C_4 o arilo, en donde el alquilo C_1-C_4 o arilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo. En ciertos aspectos, R^3 se selecciona de H, halo, C_1-C_6 alquilo, cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} , heteroarilo, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)R^7$, NR^7R^7 , $S(O)_nR^7$, $S(O)_nNR^7R^7$, $(CH_2)_nNR^7R^7$, NR^8R^9 , $(CH_2)_nNR^8R^9$, $C(O)NR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, en donde cada n es 1 o 2. El alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , heterocicloalquilo C_5-C_8 , arilo C_6-C_{10} , o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, NR^7R^7 , NR^8R^9 , u OR^7 .

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^3 es halo, por ejemplo, F, Cl, Br o I.

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^3 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo C_6-C_{10} o heteroarilo. El arilo C_6-C_{10} es fenilo o naftilo opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , haloalquilo, NR^7R^7 , NR^8R^9 u OR^7 . El grupo heteroarilo de R^3 puede ser heteroarilo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona. El grupo heteroarilo de R^3 puede ser un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre, o un grupo arilo bicíclico de 8-10 miembros que tiene 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfóxido o sulfona.

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), el heteroarilo de R^3 es un grupo arilo monocíclico de 5-6 miembros tal como oxazolilo, tiazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno opcional e independientemente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados entre metilo, etilo, isopropilo, ciclopropilo o fenilo.

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^3 es $C(O)R^7$ o $C(O)NR^7R^7$. En ciertas realizaciones (que no caen dentro del alcance de la presente invención), R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, alquilo (C_1-C_4) arilo, haloalquilo, heteroarilo, o heterociclilo. El alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, arilalquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, halo, amino, hidroxilo o R^{13} . R^7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o haloalquilo. El haloalquilo de R^7 puede ser CF_3 , CHF_2 , CH_2F , o CH_2CF_3 .

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^3 es NR^8R^9 , $(CH_2)_nNR^8R^9$, o $S(O)_nNR^8R^9$, donde cada n es 1 o 2, R^8 y R^9 , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forma (i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están unidos R^8 y R^9 , en el que dichos 3-8 miembros están saturados o parcialmente saturados. el grupo monocíclico está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con halo, amino, hidroxilo, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 ; (ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos es opcionalmente sustituido con R^7 .

Preferiblemente, el anillo de 3-8 miembros es seleccionado de azetidino, pirrolidinilo o piperidinilo opcional e independientemente sustituido con hidroxilo, amino o R^7 .

En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^3 es $S(O)_nR^7$ o $S(O)_nNR^7R^7$, donde cada n es 1 o 2. En ciertas realizaciones (que no caen dentro del alcance de la presente invención), R^7 se puede seleccionar independientemente de metilo, etilo, ciclopropilo, fenilo o fenilo sustituido con alquilo C_1-C_6 , CF_3 o halo.

5 R^4 se puede seleccionar de H, F, Cl, Br, alquilo C_1-C_6 o cicloalquilo C_3-C_7 , en donde el alquilo C_1-C_6 , o cicloalquilo C_3-C_7 está opcionalmente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi, o haloalquilo.

10 R^5 se puede seleccionar de H, halo, alquilo C_1-C_6 , CF_3 , CN, cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo C_5-C_8 , en donde el cicloalquilo C_3-C_7 , arilo o heteroarilo C_5-C_8 está opcional e independientemente sustituido con uno o más halo, amino, hidroxilo, alcoxi o haloalquilo.

15 En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^6 es CH_2OH , $(CH_2)_nNH_2$, $(CH_2)_nOR^7$, $(CH_2)_nNHR^7$, $(CH_2)_nNR^7R^7$, $(CH_2)_nNR^7R^{10}$, $C(O)NHR^7$, $C(O)NR^7R^7$, $C(O)NR^7R^{10}$, $(CH_2)_nC(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $(CH_2)_nNHS(O)_nR^7$, $(CH_2)_nNR^7S(O)_nR^7$, $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$, $C(O)NR^{11}R^{12}$, donde cada n es independientemente 1 o 2. R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_1-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, alquilo (C_1-C_4) arilo, haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo. El alquilo C_2-C_6 , alqueno C_3-C_6 , alquino C_3-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 , arilo, alquilo (C_1-C_4), haloalquilo, heteroarilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclilo, alquilo, halo, amino, hidroxilo o R^{13} . Por ejemplo, R^7 es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_7 o haloalquilo. El haloalquilo de R^7 puede ser CF_3 , CHF_2 , CH_2F o CH_2CF_3 . R^{10} se selecciona independientemente de $C(O)R^7$, $C(O)OR^7$, $C(O)NR^7R^7$, o $S(O)_nR^7$, en donde n es 1 o 2.

20 En una realización (que no cae dentro del alcance de la presente invención), R^6 es $(CH_2)_nNR^{11}R^{12}$ o $C(O)NR^{11}R^{12}$, donde cada n es independientemente 1 o 2. R^{11} y R^{12} , tomados junto con el nitrógeno átomo al que están unidos forman: (i) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del átomo de nitrógeno al que están unidos R^{11} y R^{12} , en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3-8 miembros está opcional e independientemente sustituido en uno o más átomos de carbono con R^{14} , en donde R^{14} es $COOH$, $COOR^7$, CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR^7$, halo, amino, hidroxilo, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 , $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)NR^7R^7$, $OC(O)R^7$, $NHC(O)NR^8R^9$, $NHS(O)_nR^7$, o $NHS(O)_nNHR^7$, en donde n es 1 o 2; (ii) un grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros que tiene 1 o 2 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno, azufre, sulfona o sulfóxido, en el que dicho grupo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 5-8 miembros es opcionalmente sustituido con R^7 . El anillo monocíclico saturado o parcialmente saturado de 3 a 8 miembros que no tiene heteroátomo distinto del nitrógeno unido puede ser un anillo saturado de 4 a 6 miembros opcional e independientemente sustituido con uno o más hidroxilo, amino, halo, $COOH$, $COOR^7$, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 , $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)NR^7R^7$, $OC(O)R^7$, $NHC(O)NR^8R^9$, $NHS(O)_nR^7$,

35 $NHS(O)_nNHR$ en uno o más átomos de carbono sustituibles. Preferiblemente, el anillo de 3-8 miembros se selecciona de azetidino, pirrolidino o piperidino opcional e independientemente sustituido con uno o más hidroxilo, amino, halo, $COOH$, $COOR^7$, CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nOR^7$, R^7 , OR^7 , SR^7 , NHR^7 , NR^7R^7 , NR^8R^9 , $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)NR^7R^7$, $OC(O)R^7$, $NHC(O)NR^8R^9$, $NHS(O)_nR^7$, $NHS(O)_nNHR$ en uno o más átomos de carbono sustituibles;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

45 El término "alquilo", usado solo o como parte de una unidad estructural mayor tal como "arilalquilo" o "cicloalquilo" se refiere a un radical hidrocarburo lineal o ramificado que tiene de 1 a 15 átomos de carbono o de 1-8 átomos de carbono (a menos que se indique lo contrario) e incluye, por ejemplo, metilo, etilo, w-propilo, iso-propilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, tert-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo y similares. Un alquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

50 El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo anillo hidrocarbonado monocíclico o policíclico e incluye, por ejemplo, ciclopropilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclodecilo, ciclobutilo, adamantilo, norpinano, decalino, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentilo y similares. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

55 El término "hetero" se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema de anillo con al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, azufre y oxígeno.

60 El término "heterocicloalquilo" significa un anillo monocíclico o policíclico no aromático que comprende átomos de carbono e hidrógeno y al menos un heteroátomo, preferiblemente, de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, azufre, oxígeno, sulfona o sulfóxido. Un grupo heterocicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono o dobles enlaces carbono-heteroátomo en el grupo del anillo siempre que el grupo del anillo no se vuelva aromático por su presencia.

65 Ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, piperazino, homopiperazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano, tetrahidropirano, pirano y similares. Un grupo heterocicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

Como se usa en este documento, el término "halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

5 Como se usa en este documento, el término "alcoxi" se refiere a los grupos alquilo anteriores unidos a través de oxígeno, ejemplos de los cuales incluyen metoxi, etoxi, iso-propoxi, tert-butoxi y similares. Además, alcoxi también se refiere a poliéteres tales como $-O-(CH_2)_2-O-CH_3$ y similares. Un alcoxi puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

10 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" se refiere a grupos monocíclicos o policíclicos aromáticos no sustituidos o sustituidos e incluye, por ejemplo, fenilo y naftilo. El término "arilo" también incluye un anillo de fenilo fusionado a un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático. El término "arilo" puede usarse indistintamente con "anillo arilo", "grupo aromático" y "anillo aromático". "Los grupos heteroarilo tienen de 4 a 14 átomos, de los cuales 1 a 9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroarilo tienen 1-3 heteroátomos en un grupo aromático de 5-8 miembros.

15 Un arilo o heteroarilo puede ser un grupo aromático mono o bicíclico. Los grupos arilo y heteroarilo típicos incluyen, por ejemplo, fenilo, quinolinilo, indazolilo, indolilo, dihidrobenzodioxinilo, 3-clorofenilo, 2,6-dibromofenilo, piridilo, pirimidinilo, 3-metilpiridilo, benzotienilo, 2,4,6-tribromofenilo, 4-etilbenzotienilo, furanilo, 3,4-dietilfuranilo, naftilo, 4,7-dicloronaftilo, pirrol, pirazol, imidazol, tiazol y similares. Un arilo o heteroarilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes adecuados.

20 Como se usa en este documento, el término "haloalquilo" se refiere a cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazado por un átomo de halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen $-CF_3$, $-FCH_2$, $-CF_2H$, y similares.

25 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere a $-OH$.

Como se usa en el presente documento, el término "amino" se refiere a $-NH_2$.

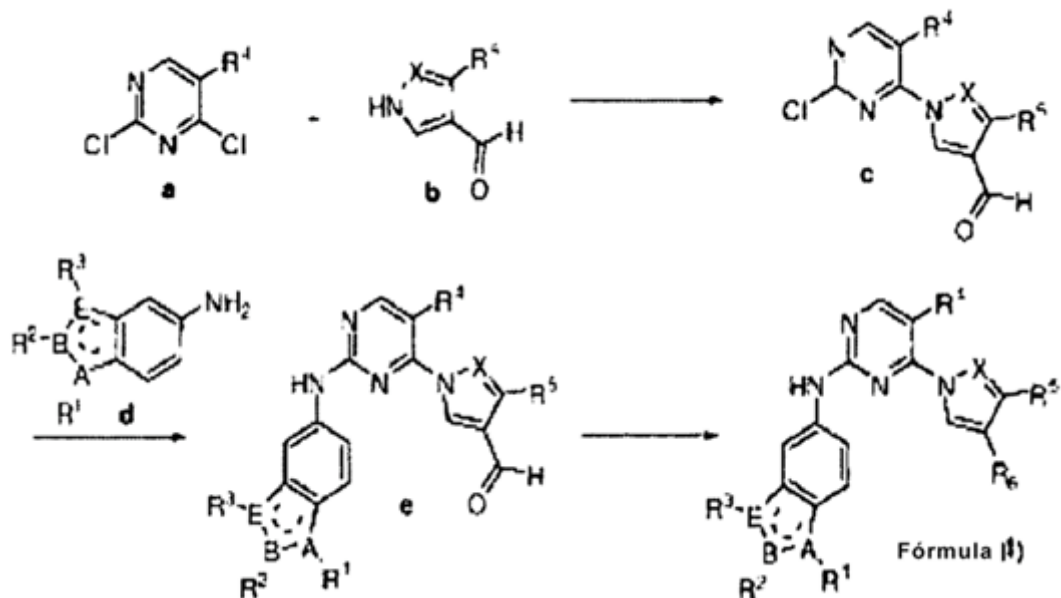
30 Como se usa en el presente documento, el término "hidroxialquilo" se refiere a cualquier derivado de hidroxilo de radical alquilo. El término "hidroxialquilo" incluye cualquier radical alquilo que tiene uno o más átomos de hidrógeno reemplazado por un grupo hidroxi.

35 Un "sustituyente", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad estructural molecular que está unida covalentemente a un átomo dentro de una molécula de interés. Por ejemplo, un sustituyente en el anillo puede ser una unidad estructural tal como un halógeno, un grupo alquilo, un grupo haloalquilo u otro grupo que está unido covalentemente a un átomo (preferiblemente un átomo de carbono o nitrógeno) que es un miembro del anillo. Los sustituyentes de grupos aromáticos están generalmente unidos covalentemente a un átomo de carbono del anillo. El término "sustitución" se refiere a reemplazar un átomo de hidrógeno en una estructura molecular con un sustituyente, de manera que no se exceda la valencia en el átomo designado, y tal que de la sustitución resulta un compuesto químicamente estable (es decir, un compuesto que puede aislarse, caracterizarse, y probado para la actividad biológica).

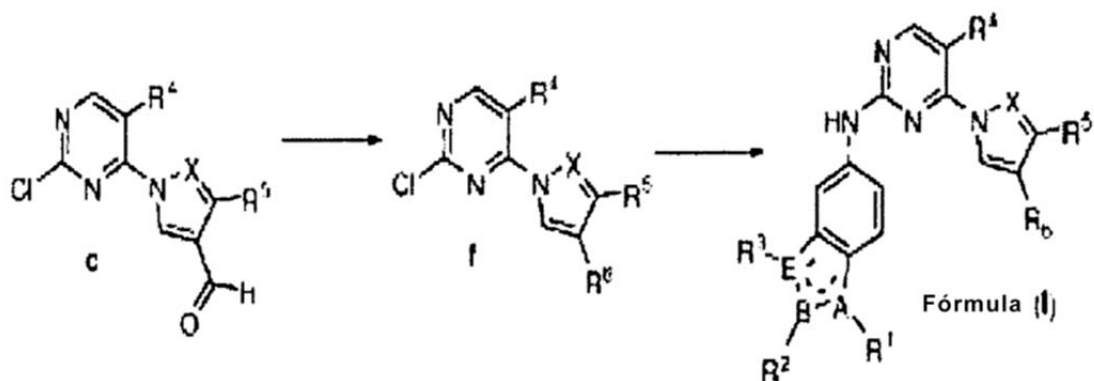
45 Como se describió anteriormente, ciertos grupos pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes adecuados por otro que no sea hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, en uno o más grupos adecuados (que pueden ser iguales o diferentes). Ciertos grupos, cuando están sustituidos, están sustituidos con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente. Los sustituyentes adecuados incluyen halo, alquilo, haloalquilo, arilo, hidroxi, alcoxi, hidroxialquilo, amino y similares.

50 Se describe adicionalmente, pero no forma parte de la invención, (i) un método para preparar un compuesto de fórmula (c) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (a) con un compuesto de fórmula (b) en presencia de la primera base en el primer solvente orgánico (ver esquema 1);

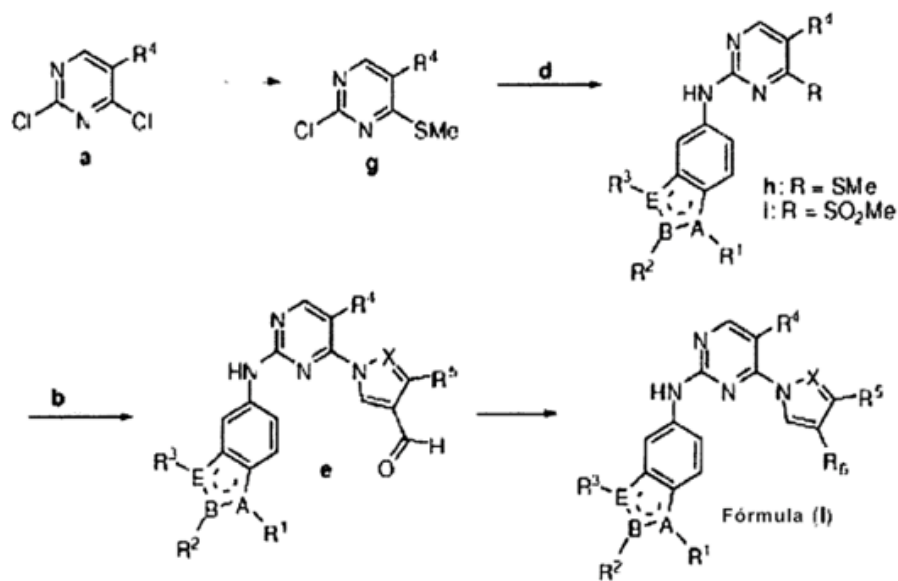
55 (ii) un método para preparar un compuesto de fórmula (e) haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (c) con derivados de anilina (d) en presencia de la segunda base, el ligando, el catalizador de paladio en el segundo disolvente orgánico (véase el Esquema 1); (iii) un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) por aminación reductiva del compuesto de fórmula (e) y un derivado de amina (R^6) usando un agente reductor en el tercer disolvente (véase el Esquema 1). Descrito adicionalmente pero no como parte de la invención, también se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 1 (Método 1).



Se describe adicionalmente, pero no es parte de la invención, (i) un método para preparar un compuesto de fórmula (f) por aminación reductiva del compuesto de fórmula (c) y un derivado de amina (R^6) en presencia de un agente reductor en el tercer disolvente (véase el Esquema 2); (ii) un método para preparar el compuesto de Fórmula (I) por reacción del compuesto de fórmula (f) con derivados de anilina (d) en presencia de la segunda base en el segundo disolvente, un ligando, un catalizador de paladio en el segundo disolvente orgánico (véase el Esquema 2). Se describe adicionalmente pero no forma parte de la invención un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 2 (Método 2).



Se describe adicionalmente, pero no es parte de la invención, (i) un método para preparar un compuesto de fórmula (g) a partir del compuesto de fórmula (a) por reacción con MeSNa en el cuarto disolvente; (ii) un método para preparar un compuesto de fórmula (h) a partir del compuesto de fórmula (g) con derivados de anilina (d) en un ácido tal como HCl en un cuarto disolvente; (iii) un método para preparar un compuesto de fórmula (i) a partir del compuesto de fórmula (h) por oxidación con mCPBA u Oxona en el quinto disolvente; (iv) un método para preparar el compuesto de fórmula (e) a partir de un compuesto de fórmula (i) por reacción con el compuesto de fórmula (b) en presencia de una tercera base en el primer disolvente; y (v) un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) por aminación reductiva del compuesto de fórmula (e) con un derivado de amina (R^6) en presencia de agente reductor en el tercer disolvente, Esquema 3. Más detalladamente descrito, pero no parte de la invención es un método para preparar un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con el Esquema 3 (Método 3).

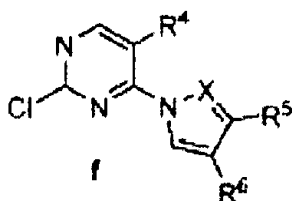


Con referencia a los métodos 1-3, mientras que se pueden seleccionar disolventes de reacción apropiados por un experto normal en la técnica, el primer disolvente orgánico se selecciona generalmente a partir de disolventes relativamente polares, apróticos tales como acetona, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, diclorometano, dicloroetano o acetonitrilo; el segundo disolvente orgánico generalmente se selecciona de disolventes apróticos tales como tolueno, dioxano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida o N-metilmorfolina; el tercer disolvente orgánico se selecciona generalmente de disolventes relativamente polares tales como tetrahydrofurano, metanol, etanol, diclorometano, dicloroetano, N,N-dimetilacetamida o N,N-dimetilformamida; el cuarto disolvente generalmente se selecciona de disolventes próticos relativamente polares tales como metanol, etanol, tert-butanol o agua, y el quinto disolvente se selecciona generalmente de disolventes tales como diclorometano, acetato de etilo, acetona o agua.

Con referencia a los Métodos 1-3, aunque las bases y otros reactivos pueden seleccionarse por un experto en la técnica, la primera base se selecciona generalmente de bases tales como K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH, KOH, NaH, tert-BuOK, ter-BuONa, trietilamina o diisopropiletilamina; la segunda base generalmente se selecciona de bases tales como tert-BuOK, tert-BuONa, Cs_2CO_3 ; o K_2CO_3 ; la tercera base se selecciona generalmente de bases tales como NaH, n-BuLi, CS_2CO_3 ; un catalizador de paladio generalmente se selecciona de

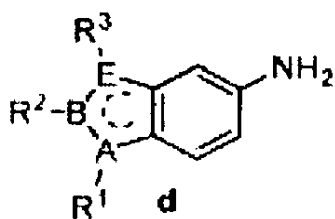
$Pd(OAc)_2$, $Pd_2(dba)_3$ o $Pd(dppf)Cl_2$; un ligando se selecciona generalmente de BiNap, Xantphose, o S-Phose; el agente oxidante se selecciona de agentes oxidantes tales como ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) u oxona; y el agente reductor se selecciona generalmente de $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_4$ o $NaBH(CN)_3$.

En ciertas realizaciones (que no caen dentro del alcance de la presente invención), se proporciona un método para preparar un compuesto de Fórmula (I), comprendiendo el método hacer reaccionar un compuesto de fórmula (f)



en donde R^4 , R^5 , R^6 y X son como se define en la Fórmula (I), con un derivado de anilina de fórmula (d)

30



en donde A, B, E, R¹, R² y R³ son como se define en la Fórmula (I), en presencia de una base y un catalizador de paladio en condiciones tales que se prepara un compuesto de Fórmula I.

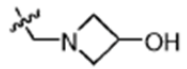
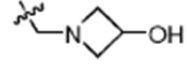
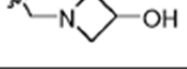

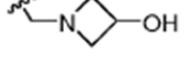

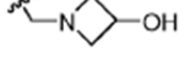

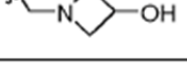
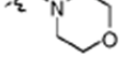
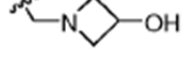
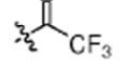
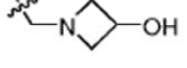
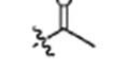
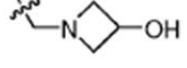

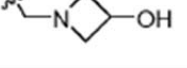
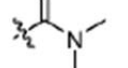
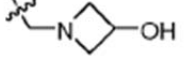
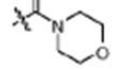
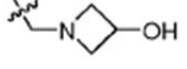
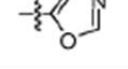
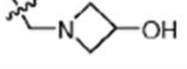
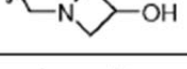
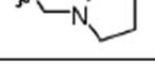
5

Compuestos representativos de Fórmula (I) se enumeran a continuación en la Tabla 1.

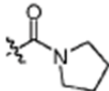
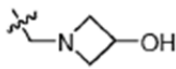
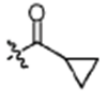
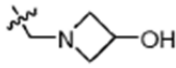

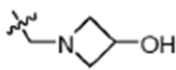
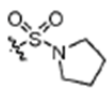
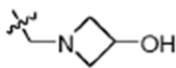
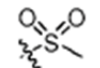
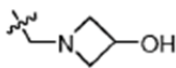
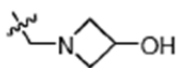
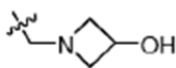
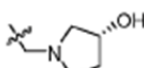
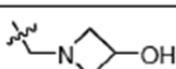
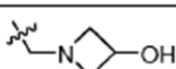

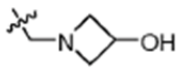

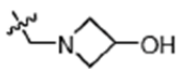
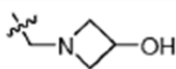

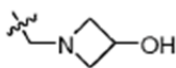
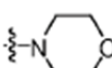
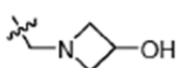
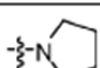
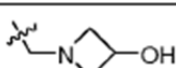
Tabla 1. Compuestos representativos de Fórmula (I)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
1	CH ₃	H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
2	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
3	CH ₃	CH ₃	H	H	CH ₃		N	C	C	N
4	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
5	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
6	<i>iso</i> -Pr	H	H	H	CH ₃		N	C	C	CH
7		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N

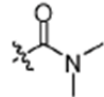
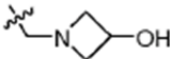

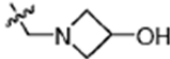
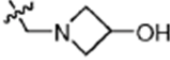
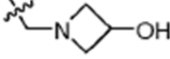
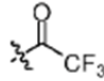
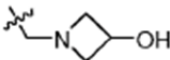

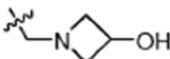
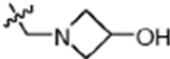
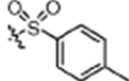
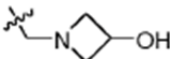

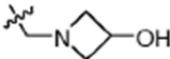
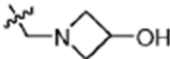
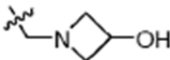
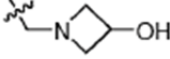
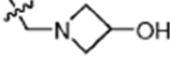
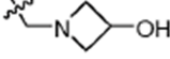
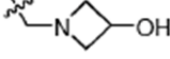
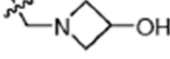
(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
8	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃		N	C	C	N
9	<i>iso</i> -Pr	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃		N	C	C	N
10	CH ₃	H	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
11		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
12		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
13		H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
14	<i>iso</i> -Pr	H		H	CH ₃		N	C	C	N
15	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
16	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
17		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
18	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
19	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
20	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
21	CH ₃	CH ₃	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
22	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
23	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
24	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
25		H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
26	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
27	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
28	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
29	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	CH
30	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
31	<i>iso-Pr</i>	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
32	CH ₃	-	Cl	H	CH ₃		N	N	C	N
33		-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
34		-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
35	<i>iso-Pr</i>	-	Cl	H	CH ₃		N	N	C	N
36		-	Cl	H	CH ₃		N	N	C	N
37	CH ₃	-		H	CH ₃		N	N	C	N
38	CH ₃	-		H	CH ₃		N	N	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
39		-	Cl	H	CH ₃		N	N	C	N
40	CH ₃	-		H	CH ₃		N	N	C	N
41	CH ₃	H	H	H	CH ₃		N	CH	CH	N
42	<i>iso</i> -Pr	H	H	H	CH ₃		N	CH	CH	N
43		H	H	H	CH ₃		N	CH	CH	N
44		H	H	H	CH ₃		N	CH	CH	N
45	H	H	H	H	CH ₃		CH	CH	CH	N
46	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
47	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
48	-	CH ₃	Cl	H	CH ₃		O	C	C	N
49	-	CH ₃	H	H	CH ₃		O	C	C	N
50	CH ₃	H	H	F	CH ₃		N	C	C	CH
51	<i>iso</i> -Pr	H	H	F	CH ₃		N	C	C	N
52	CH ₃	-	H	F	CH ₃		N	N	C	N
53	<i>iso</i> -Pr	H	H	F	CH ₃		N	C	C	CH
54	CH ₃	CH ₃	Cl	F	CH ₃		N	C	C	CH

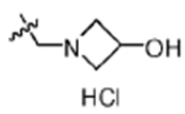
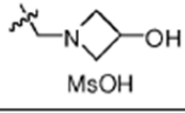
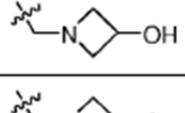
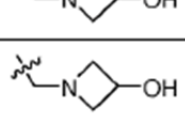
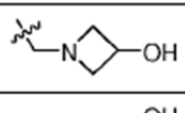
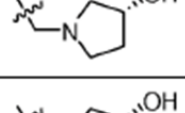
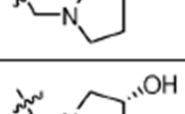

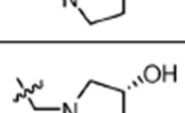
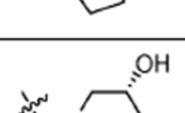
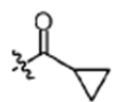
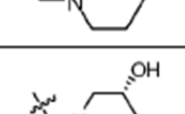
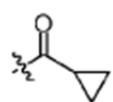
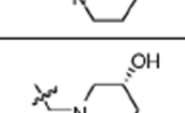
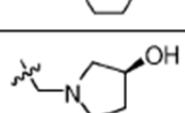


(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
55	CH ₃	H	H	H			N	C	C	N
56	CH ₂ CH ₃	H	H	H			N	C	C	N
57	<i>iso</i> -Pr	H	H	H			N	C	C	N
58	H	H	H	H			CH	CH	CH	N
59	CH ₃	H	H	H			N	CH	CH	N
60	H	-	H	H			CH	N	N	N
61	-	H	-	H			N	C	S	N
62	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
63	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
64	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
65	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
66	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
67	CH ₃	-	H	CH ₃	CH ₃		N	N	C	N
68	CH ₃	-	H	CF ₃	CH ₃		N	N	C	N
69	CH ₃	-	H	Br	CH ₃		N	N	C	N
70	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
71	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
72	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
73	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
74	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
75	CH ₃	-	H	H	CH ₃		N	N	C	N
76		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
77		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
78		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
79	CH ₃	CH ₃	CF ₃	H	CH ₃		N	C	C	N
80	CH ₃	CF ₃	CH ₃	H	CH ₃		N	C	C	N
81	CH ₃	H	CN	H	CH ₃		N	C	C	N
82	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
83	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
84	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
85		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
86		H	H	H	CH ₃		N	C	C	N
87	CH ₃	-	OMe	H	CH ₃		N	N	C	N

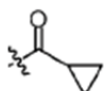
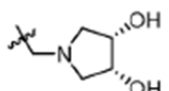
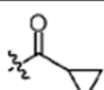
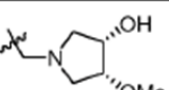
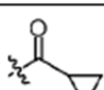
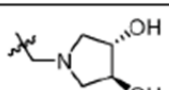
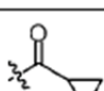
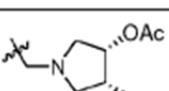
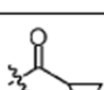
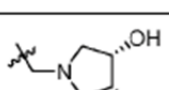
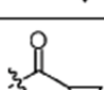
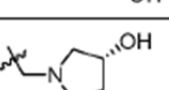
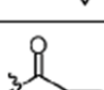
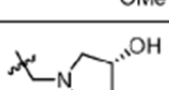
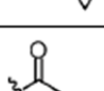
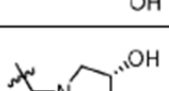
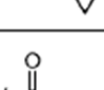
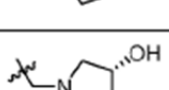
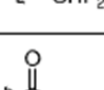
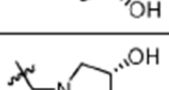
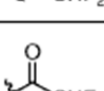
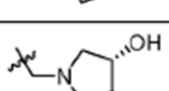
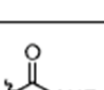
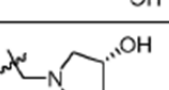
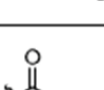
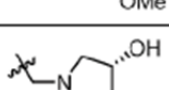
(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
88	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	 HCl	N	C	C	N
89	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃	 MsOH	N	C	C	N
90	CH ₃	-	Cl	F	CH ₃		N	N	C	CH
91	<i>iso</i> -Pr	-	Cl	F	CH ₃		N	N	C	CH
92	-	<i>iso</i> -Pr	Cl	F	CH ₃		N	N	C	CH
93	CH ₃	CH ₃	Cl	Me	CH ₃		N	C	C	CH
94	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
95		H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
96	CH ₃	CH ₃	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
97	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
98	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
99	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
100	CH ₃	H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
101	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N

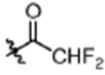
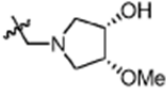
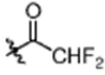
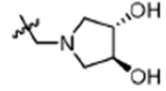
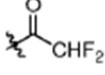
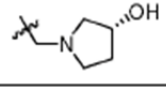
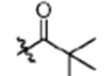
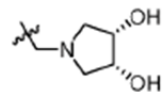
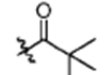
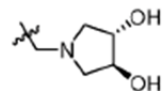
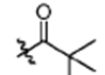
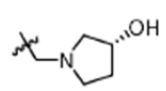

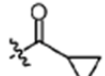
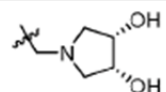

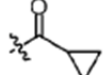
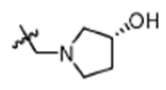

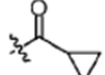
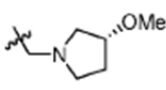
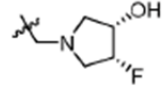
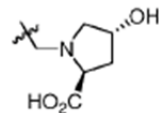
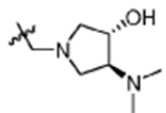
(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
102		H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
103		H	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
104	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
105	CH ₃	H		H	CH ₃		N	CH	C	N
106	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
107	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
108	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
109	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
110	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
111	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
112	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
113	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
114	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
115	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
116	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
117	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
118	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
119	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
120	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
121	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
122	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
123	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
124	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
125	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
126	H	H		H	CH ₃		N	C	C	N
127	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N

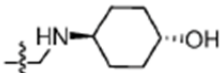
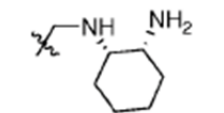
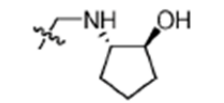
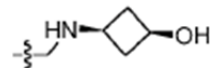
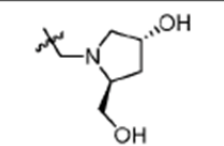
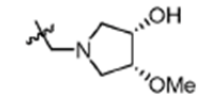
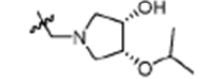
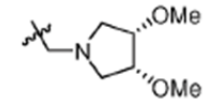
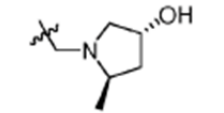

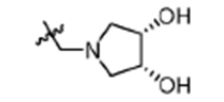

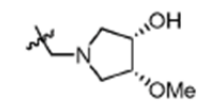
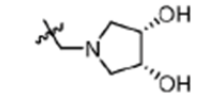
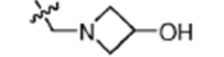
(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
128	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
129	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
130	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
131	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
132	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
133	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
134		H		H	CH ₃		N	C	C	N
135		H		H	CH ₃		N	C	C	N
136		H		H	CH ₃		N	C	C	N
137	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
138	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
139	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
140	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
141	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
142	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
143	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
144	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
145	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
146	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
147	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
148	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
149	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
150	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
151	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
152	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
153	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
154	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
155	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
156	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
157	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
158	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
159	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
160	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
161	CH ₃	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
162	CH ₃	-		H	CH ₃		N	N	C	N
163	CH ₃	-		H	CH ₃		N	N	C	N
164	CH ₃	CH ₃	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
165	n-Pr	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N

(continuación)

No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	A	B	E	X
166	n-Pr	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
167	n-Pr	CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
168	CH ₃	CH ₃		H	CH ₃		N	C	C	N
169	CH ₃	CH ₃		H	CH ₃		N	C	C	N
170		CH ₃	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
171		CH ₃	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
172		CH ₃	Br	H	CH ₃		N	C	C	N
173	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
174		CH ₃	Cl	H	CH ₃		N	C	C	N
175	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N
176	CH ₃	H		H	CH ₃		N	C	C	N

Los compuestos en la tabla 1 se nombran de la siguiente manera:

5

1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidini-3-ol,

1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidini-3-ol,

10

1-((1-(2-(1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidini-3-ol,

1-((1-(2-(1-etil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidini-3-ol,

15

1-((1-(2-(3-cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidini-3-ol,

1-((1-(2-(1-isopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidini-3-ol,

1-(5-(6-(4-(((R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-1-il)etanona,
1-((3-metil-1-(2-(1,2,3-trimetil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
5 1-((1-(2-(1-isopropil-2,3-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-bromo-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
10 ciclopropilo(5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-1-il)metanona,
1-((1-(2-(1-(2-metoxietil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
15 1-((1-(2-(1-isopropil-3-(morfolinometil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-(5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
20 1-(5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona,
1-((3-metil-1-(2-(1-(metanosulfonil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
25 N,N-dimetil-5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-carboxamida,
(5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-1-pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona,
30 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(oxazol-5-il)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-bromo-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
35 3-cloro-1,2-dimetil-N-(6-(3-metil-4-(pirrolidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-il)-1H-indol-5-amina,
(5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona,
40 ciclopropilo(5-(6-(4-(((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidina-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona,
1-((1-(2-(3-cloro-1-(metansulfonil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
45 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)sulfonil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1 - ((3-metil-1- (2- (1-metil-3- (metanosulfonil) -1H-indol-5-ilamino) -pirimidin-4-il) -1H-pirazol-4-il) metil) azetidina-3-ol,
1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
50 1-((4-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
(R)-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3-ol,
1-((1-(2-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
55 1-((1-(2-(3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(1-ciclopropil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
60 1-((3-metil-1-(2-(1-(tetraidro-1H-piran-2-il)-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
65 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-morfolino-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,

1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
N,N-dimetil-3-cloro-5-(6-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1H-indazol-1-
5 carboxamida,
1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metansulfonil)-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-metil-1-(2-(1-metilindolin-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
10 1-((1-(2-(1-isopropilindolin-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-(5-(6-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)indolin-1-il)- 2,2,2-trifluoro-etanona,
1-((3-metil-1-(2-(1-(metanosulfonil)indolin-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
15 1-((1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-tosil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
20 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-cloro-2-metilbenzofuran-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-metil-1-(2-(2-metilbenzofuran-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
25 1-((1-(5-fluoro-2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(5-fluoro-2-(1-isopropil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
30 1-((1-(5-fluoro-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(5-fluoro-2-(1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-fluoro-pirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
35 1-((3-ciclopropil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-ciclopropil-1-(2-(1-etil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
40 1-((3-ciclopropil-1-(2-(1-isopropil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-ciclopropil-1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-ciclopropil-1-(2-(1-metilindolin-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
45 1-((1-(2-(1H-indazol-6-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(2-(benzo[d]tiazol-6-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
50 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-il pivalato,
1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-il 2-etilbutanoato,
1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
55 N-(6-(4-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-il)-1-metil-1H-indazol-5-amina,
metil-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-carboxilato,
60 1-((3-metil-1-(5-metil-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-5-(trifluorometil)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
1-((1-(5-bromo-2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
65 Ácido 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-carboxílico ,

N-(6-(4-((3-(dimetilamino)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-il)-1-metil-1H-indazol-5-amina,
 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-4-ol,
 5 (3S,4S)-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol,
 N-(6-(4-(((R)-3-aminopirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-il)-1-metil-1H-indazol-5-amina,
 1-((3R)-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-il)urea,
 10 1-((1-(2-(1-(2-hidroxi)etil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((3-metil-1-(2-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 15 1-((3-metil-1-(2-(1-(2-morfolino)etil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(1,2-dimetil-3-(trifluorometil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(1,3-dimetil-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 20 5-(6-(4-((3-hidroxi)azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)-pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-carbonitrilo,
 1-((1-(2-(3-ciclopropil-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(3-(furan-3-il)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 25 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(piridin-3-il)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(1-(ciclopropil)metil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 30 1-((1-(2-(1-(ciclobutil)-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(3-metoxi)-1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
 35 1-((1-(2-(3-cloro)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol, Hidrocloruro
 1-((1-(2-(3-cloro)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)-pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol ácido metanosul-
 fónico,
 40 1-((1-(2-(3-cloro)-1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(3-cloro)-1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(3-cloro)-2-isopropil-2H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 45 1-((1-(2-(3-cloro)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 (R)-1-((1-(2-(3-cloro)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,
 50 (R)-1-((1-(2-(3-cloro)-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,
 (R)-1-((1-(2-(3-bromo)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,
 (R)-ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxi)pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)
 55 metanona,
 (R)-ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxi)piperidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)
 metanona,
 60 (R)-1-((1-(2-(3-cloro)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-3-ol,
 (R)-1-((1-(2-(3-cloro)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-3-ol,
 (5)-1-((1-(2-(3-cloro)-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,
 65 (S)-1-((1-(2-(3-cloro)-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,

- 1-((1-(2-(3-cloro-1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(3-cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 5 1-((1-(2-(3-cloro-2-isopropil-2H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol,
 (R)-1-((1-(2-(3-cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3-ol,
 10 (R)-1-((1-(2-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3-ol,
 (R)-1-((1-(2-(3-bromo-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3-ol,
 15 (R)-ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona,
 (R)-ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxi-piperidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona,
 20 (R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidina-3-ol,
 (R)-1-((1-(2-(3-cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidina-3-ol,
 25 (S)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3-ol,
 (S)-1-((1-(2-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3-ol,
 (1-(2-(1-ciclopropil-3-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)(3-hidroxi-azetidina-1-il)metanona,
 30 3-cloro-1,2-dimetil-N-(6-(3-metil-4-(piperazina-1-il)metil)-1H-pirrol-1-il)piridina-2-il)-1H-indol-5-amina,
 (R)-1-(5-(6-(3-((3-hidroxi-pirrolidina-1-il)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)piridina-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
 35 1-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-4-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona,
 (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona,
 40 1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-azetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona,
 1-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-4-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona
 45 (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
 1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona
 50 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
 1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
 55 1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona,
 60 ciclopropilo(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona,
 ciclopropilo (5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona
 65

- ciclopropilo(5-(4-(4-((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona,
- 5 (3R,4S)-1-((1-(2-(3-(ciclopropanocarbonil)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-dihidroxiacetato,
- ciclopropilo(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona,
- 10 ciclopropilo(5-(4-(4-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona,
- (R)-ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona,
- 15 1-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-4-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona,
- (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona,
- 20 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona,
- 25 2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona,
- 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona,
- 30 (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona,
- 35 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- 40 (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona,
- ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona,
- 45 (R)-ciclopropil(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino) - 1H-indol-3-il) metanona,
- (R)-ciclopropil(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il) metanona,
- 50 (3S,4R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-fluoropirrolidin-3-ol,
- 55 (2S,4R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxipirrolidina-2-carboxílico ácido,
- (3S,4S)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-3-ol.
- 60 (R)-2-(((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)(etil)amino)propan-1-ol,
- 3-cloro-N-(4-(4-((3-metoxiazetidina-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-1,2-dimetil-1H-indol-5-amina,
- 65 (3R,5S)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-ol,

- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona,
- 5 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona,
- (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona,
- 10 1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona,
- (R)-1-(2-(1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)pirrolidin-3-ol,
- 15 1-(2-(1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)azetidid-3-ol,
- cis-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol,
- 20 ácido (S)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-2-carboxílico,
- (1S,2S)-2-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclohexanol,
- 25 (1S,2S)-N1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)ciclopentano-1,2-diamina,
- trans-4-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclohexanol,
- 30 (1S,2R)-N1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)ciclohexano-1,2-diamina,
- (1S,2S)-2-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclopentanol,
- 35 (1S,3S)-3-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclobutanol,
- (3R,5S)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol,
- 40 (3S,4R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-metoxipirrolidin-3-ol,
- (3S,4R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-isopropoxipirrolidin-3-ol,
- 45 cis-3-cloro-N-(4-(4-((3,4-dimetoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-1,2-dimetil-1H-indol-5-amina,
- (3R,5R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-metilpirrolidin-3-ol,
- 50 ciclopropilo(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona,
- ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-azetidid-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona,
- 55 cis-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonil)-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol,
- (3S,4R)-4-metoxi-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonil)-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,
- 60 cis-1-((1-(2-(3-bromo-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol,
- 1-((1-(2-(3-cloro-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidid-3-ol,
- 65 cis-1-((1-(2-(3-cloro-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-diol,

- (3R,5S)-1-((1-(2-(3-cloro-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol,
- 5 ciclopropilo(5-(4-(4-((cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona,
- ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona,
- 10 1-((1-(2-(3-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol,
- (R)-1-((1-(2-(3-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol,
- 15 cis-1-((1-(2-(3-bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-diol,
- cis-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol,
- 20 cis-1-((1-(2-(3-cloro-1-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-diol,
- (3R,5S)-5-(hidroximetil)-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol y
- 25 cis-1-((1-(2-(3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 Entre ellos, los siguientes compuestos son compuestos de la invención:
- Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-1-il)metanona;
- 35 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 40 (5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona;
- (5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
- 45 Ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona
- 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)indolina-1-3-il)metanona;
- 50 (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 55 (1-(2-(1-ciclopropil-3-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 60 (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 65 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanolona;

- (R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 5 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-idroxi-2-(idroximetil)pirrolidin-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona;
- 10 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-idroxi-2-(idroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 15 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 20 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 25 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 30 (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-idroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 35 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-((3-idroxi-pirrolidin-1-il)metil))-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 40 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- 2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-idroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 45 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,1,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4,4(3-idroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 50 Ciclopropil(1-ciclopropil-5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 55 (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-(3-idroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 60 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 65 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;

(R)-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;

5 1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-Hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;

Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona;

10 Cyclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)etanona;

Ciclopropil(5-(4-(4-(cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona;

15 Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 Como se usa en el presente documento, el término "trastorno dermatológico" se refiere a un trastorno de la piel.

Tales trastornos dermatológicos incluyen, pero no se limitan a, trastornos proliferativos o inflamatorios de la piel tales como dermatitis atópica, trastornos bullosos, colagenosis, eczema de dermatitis de contacto, enfermedad de Kawasaki, rosácea, síndrome de Sjogren-Larsson y urticaria.

Como se usa en este documento, el término "enfermedad neurodegenerativa" o "trastorno del sistema nervioso" se refiere a afecciones que alteran la estructura o función del cerebro, la médula espinal o el sistema nervioso periférico, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, edema cerebral, isquemia cerebral, esclerosis múltiple, neuropatías, enfermedad de Parkinson, aquellas encontradas después de un traumatismo cerrado o quirúrgico (incluida la disfunción cognitiva posquirúrgica y la lesión de la médula espinal o del tronco encefálico), así como los aspectos neurológicos de trastornos como la enfermedad degenerativa del disco y la ciática. El acrónimo "CNS" se refiere al sistema nervioso central (cerebro y médula espinal).

Como se usa en este documento, el término "enfermedad respiratoria" se refiere a enfermedades que afectan a los órganos que están implicados en la respiración, tales como la nariz, la garganta, la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones. Las enfermedades respiratorias incluyen, entre otras, asma, síndrome de dificultad respiratoria en adultos y asma alérgica (extrínseca), asma no alérgica (intrínseca), asma aguda grave, asma crónica, asma clínica, asma nocturna, asma inducida por alérgenos, aspirina asma sensible, asma inducida por ejercicio, hiperventilación isocápnic, asma de inicio en la infancia, asma de inicio en la adultez, asma variante de tos, asma ocupacional, asma resistente a esteroides, asma estacional, rinitis alérgica estacional, rinitis alérgica perenne, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, incluyendo bronquitis crónica o enfisema, hipertensión pulmonar, fibrosis pulmonar intersticial y/o inflamación de las vías respiratorias y fibrosis quística e hipoxia.

Como se usa en el presente documento, el término "cáncer" se refiere a un crecimiento anormal de células que tienden a proliferar de forma no controlada y, en algunos casos, a metástasis. Los tipos de cáncer incluyen, entre otros, tumores sólidos, como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma) o tumores hematológicos (como las leucemias).

Como se usa en el presente documento, el término "trastornos inflamatorios" se refiere a aquellas enfermedades o afecciones que se caracterizan por uno o más de los signos de dolor (dolor, a partir de la generación de sustancias nocivas y la estimulación de nervios), calor (calor, por vasodilatación), enrojecimiento (rubor, por vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo), hinchazón (tumor, por entrada excesiva o flujo restringido de líquido) y pérdida de función, que puede ser parcial o completa, temporal o permanente. La inflamación adopta muchas formas e incluye, entre otras, inflamación que es una o más de las siguientes, aguda, adhesiva, atrófica, catarral, crónica, cirrótica, difusa, diseminada, exudativa, fibrinosa, fibrosante, focal, granulomatosa e hiperplásica, hipertrófica, intersticial, metastásico, necrótico, obliterante, parenquimatoso, plástico, productivo, prolífero, pseudomembranoso, purulento, esclerosante, seroplástico, seroso, simple, específico, subagudo, supurativo, tóxico, traumático y/o ulcerativo.

Los trastornos inflamatorios incluyen además, sin limitación, los que afectan a los vasos sanguíneos (poliarteritis, arteritis temporal); articulaciones (artritis: cristalina, osteo, psoriásica, reactiva, reumatoide, Reiter); tracto gastrointestinal; piel (dermatitis); o múltiples órganos y tejidos (lupus eritematoso sistémico).

Como se usa en este documento, el término "enfermedad cardiovascular" se refiere a enfermedades que afectan al corazón o a los vasos sanguíneos o a ambos, que incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, arritmia, angina,

isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, accidente cerebrovascular, arteriopatía obstructiva periférica de un miembro, un órgano o un tejido, lesión por reperfusión posterior a isquemia de un órgano o un tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal, vasoconstricción, vascular anormalidad o inflamación

5 Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad ósea" significa una enfermedad o afección del hueso, que incluye, pero no se limita a, remodelación ósea inadecuada, pérdida o ganancia, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis, osteoporosis y enfermedad de Paget.

10 Como se usa en este documento, el término "inhibidor" se refiere a un compuesto que inhibe una o más quinasas descritas en este documento. Por ejemplo, el término "inhibidor de SYK" se refiere a un compuesto que inhibe el receptor SYK o reduce el efecto de señalización.

15 Como se usa en el presente documento, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o las propiedades de los compuestos descritos en este documento. Tales materiales se administran a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interactuando de manera perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

20 Como se usa en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una formulación de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al que se administra y no anula la actividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en este documento. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicolilariosilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tanato, tartrato, teoclorato, tosilato y sales de trietoduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

30 Como se usa en el presente documento, el término "combinación farmacéutica" significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo.

35 Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica" se refiere a una mezcla de un compuesto descrito en la presente con otros componentes químicos, tales como vehículos, estabilizadores, diluyentes, agentes dispersantes, agentes de suspensión, agentes espesantes y/o excipientes.

40 Como se usa en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo.

45 Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad mediada por proteína quinasa" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad de proteína quinasa inapropiada" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediado o modulado por proteína quinasas descritas aquí. Tales estados de enfermedad incluyen, entre otros, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, trastornos bullosos, colagenosis, dermatitis de contacto eczema, Kawasaki

50 Enfermedad, rosácea, síndrome de Sjögren-Larsson, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, síndrome inflamatorio del intestino, VIH, lupus, linfoma, osteosarcoma, melanoma, cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de tiroides, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer neuronal, cáncer de pulmón, cáncer de útero, cáncer gastrointestinal, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, osteoporosis, osteopenia, osteomalacia, osteofibrosis, enfermedad de Paget, diabetes, trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos, enfermedades oculares, enfermedad cardiovascular, restenosis, fibrosis, aterosclerosis, arritmia, angina, isquemia miocárdica, infarto de miocardio, aneurisma cardíaco o vascular, vasculitis, apoplejía, arteriopatía obstructiva periférica, lesión por reperfusión posterior a isquemia de un órgano o un tejido, choque endotóxico, quirúrgico o traumático, hipertensión, cardiopatía valvular, insuficiencia cardíaca, presión arterial anormal, vasoconstricción, anomalía vascular, rechazo de trasplantes y enfermedades infecciosas, incluidas infecciones virales y fúngicas.

60 Como se usa en el presente documento, el término "enfermedad mediada por quinasa" o "enfermedad mediada por quinasa" o un "trastorno o enfermedad o afección mediada por actividad de quinasa inapropiada" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediado o modulado por un mecanismo de quinasa. Por ejemplo, "enfermedad mediada por SYK" se refiere a cualquier estado de enfermedad mediado o modulado por mecanismos SYK. Tales estados de enfermedad mediados por SYK incluyen, pero no se limitan a, enfermedades inflamatorias, respiratorias y enfermedades autoinmunes, tales como, a modo de ejemplo solamente, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARD), colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn,

bronquitis, dermatitis, rinitis alérgica, psoriasis, esclerodermia, urticaria, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, cáncer, enfermedad asociada al VIH y lupus.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a cualquier cantidad de un compuesto que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido tal cantidad, da como resultado un tratamiento, curación, prevención o mejora de una enfermedad, trastorno o efecto secundario, o una disminución en la rata de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance cantidades efectivas para mejorar la función fisiológica normal.

10 Como se usa en el presente documento, el término "tratar", "que trata" o "tratamiento" se refiere a métodos para aliviar, disminuir o mejorar una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, mejorar o prevenir las causas metabólicas subyacentes de los síntomas, inhibir la enfermedad o condición, deteniendo el desarrollo de la enfermedad o condición, aliviando la enfermedad o condición, causando la regresión de la enfermedad o condición, aliviando una condición causada por la enfermedad o condición, o deteniendo los síntomas de la enfermedad o
15 condición ya sea profilácticamente y/o terapéuticamente.

Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) y un disolvente. Dichos disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos no limitantes de disolventes adecuados incluyen agua, acetona, metanol, etanol y ácido acético. Preferiblemente, el disolvente utilizado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos no limitantes de disolventes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen agua, etanol y ácido acético.

20 Como se usa en este documento, el término "sujeto" o "paciente" abarca mamíferos y no mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, humanos, chimpancés, simios monos, ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; conejos, perros, gatos, ratas, ratones, conejillos de indias, y similares. Ejemplos de no mamíferos incluyen, pero no se limitan a, aves, peces y similares.

25 Como se usa en el presente documento, el término "administración" o "administrar" el compuesto en cuestión se refiere a proporcionar un compuesto de la invención y/o profármacos del mismo a un sujeto que necesita tratamiento.

30 Como se usa en el presente documento, el término "portador" se refiere a compuestos o agentes químicos que facilitan la incorporación de un compuesto descrito aquí en células o tejidos.

35 Como se usa en el presente documento, el término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en este documento, significa que no tiene un efecto perjudicial persistente sobre la salud general del sujeto que se está tratando.

40 Como se usa en el presente documento, el término "diluyente" se refiere a compuestos químicos que se usan para diluir un compuesto descrito en este documento antes de la administración. Los diluyentes también se pueden usar para estabilizar los compuestos descritos en este documento.

45 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad suficiente de un compuesto descrito en la presente que está siendo administrada que aliviará en cierta medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata . El resultado puede ser la reducción y/o el alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una "cantidad eficaz" para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en el presente documento, requerida para proporcionar una
50 disminución clínicamente significativa en los síntomas de la enfermedad.

Una cantidad "efectiva" apropiada en cualquier caso individual se puede determinar usando técnicas, como un estudio de escalamiento de dosis. A modo de ejemplo solamente, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención puede estar en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0.1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/ día.

1. Proteínas quinasa humanas

60 Los compuestos de la presente invención se cribaron contra el panel de quinasa e inhibieron la actividad de al menos una quinasa en el panel. Ejemplos de quinastas incluyen, pero sin limitación, SYK y formas mutantes de los mismos.

Los compuestos descritos en este documento son inhibidores de la actividad de la quinasa SYK y tienen un beneficio terapéutico en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad quinasa inapropiada, en particular en
65 el tratamiento y la prevención de estados patológicos mediados por quinastas, que incluyen la quinasa SYK. Por lo tanto, se proporcionan métodos para regular y, en particular, inhibir cascadas de transducción de señales en las que

una quinasa desempeña un papel. El método generalmente implica administrar a un sujeto o poner en contacto una célula que expresa la quinasa con una cantidad eficaz de un compuesto descrito en el presente documento, profármaco, o una sal, hidrato, solvato, N-óxido y/o composición aceptable del mismo, para regular o inhibir la cascada de transducción de señal. Los métodos también se usan para regular y, en particular, inhibir procesos corriente abajo o respuestas celulares provocadas por la activación de la cascada de transducción de señal de quinasa particular. Los métodos también se practican en contextos *in vitro* o en contextos *in vivo* como un enfoque terapéutico para el tratamiento o la prevención de enfermedades caracterizadas por, causadas por, o asociadas con, la activación de la cascada de transducción de señales dependiente de quinasa.

2. Composiciones farmacéuticas

Para los usos terapéuticos de los compuestos proporcionados en el presente documento, que incluyen compuestos de Fórmula (I), o sales, solvatos, N-óxidos, profármacos o isómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, tales compuestos se administran en cantidades terapéuticamente eficaces, ya sea solos o como parte de una composición farmacéutica. De acuerdo con esto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto proporcionado en el presente documento, que incluye al menos un compuesto de Fórmula (I), sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo y uno o más vehículos, diluyentes, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Además, tales compuestos y composiciones se administran solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Los métodos de administración de tales compuestos y composiciones incluyen, pero sin limitación, administración intravenosa, inhalación, administración oral, administración rectal, administración parenteral, intravítrea, administración subcutánea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración oftálmica, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial, administración sublingual o administración óptica. Los compuestos proporcionados en este documento se administran por medio de formulaciones farmacéuticas conocidas, que incluyen tabletas, cápsulas o elixires para administración oral, supositorios para administración rectal, soluciones o suspensiones estériles para administración parenteral o intramuscular, lociones, geles, ungüentos o cremas para administración tópica, y similares.

La cantidad terapéuticamente efectiva variará dependiendo de, entre otros, la enfermedad indicada, la gravedad de la enfermedad, la edad y la salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto administrado, el modo de administración y el tratamiento deseado. La dosificación requerida también variará dependiendo del modo de administración, la condición particular por tratar y el efecto deseado.

Las formas de sal farmacéuticamente aceptables incluyen sales ácidas/aniónicas o básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables. Las sales ácidas/aniónicas farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glicetato, gluconato, glutamato, glicililariosilato, hexilresorcinato, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, hidrogenosulfato, tanato, tartrato, teoclaro, tosilato y sales de triioduro. Las sales básicas/catiónicas farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, dietanolamina, N-metil-D-glucamina, L-lisina, L-arginina, amonio, etanolamina, piperazina y trietanolamina.

Una sal de ácido farmacéuticamente aceptable se forma por reacción de la forma de base libre de un compuesto de Fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado que incluye, pero no se limita a, bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutámico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como ácido 2-naftalenosulfónico o hexanoico. Una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de un compuesto de Fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, un hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o sal de hexanoato.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la correspondiente sal de adición básica o de sal de adición ácida, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en una forma de sal de adición ácida se puede convertir en la forma de base libre correspondiente tratando con una base adecuada (por ejemplo, solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio y similares). Un compuesto de la invención en una forma de sal de adición básica puede convertirse en el correspondiente ácido libre por tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

Los derivados de profármacos de los compuestos de la invención se pueden preparar por métodos conocidos por los expertos en la materia (por ejemplo, para más detalles, véase Saulnier et al., *Bioorg. Med. Chem. Letters*, 1994, 4, 1985; el cual se incorpora aquí como referencia).

Los derivados protegidos de los compuestos de la invención se pueden preparar por medios conocidos por los expertos en la técnica. Una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de grupos protectores y su eliminación se puede encontrar en T.W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999, cuyas enseñanzas se incorporan por completo aquí por referencia.

5 Los compuestos de la invención se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales por reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar un par de compuestos diastereoisoméricos, separando los diastereómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. La resolución de enantiómeros se puede llevar a cabo usando derivados diastereoméricos covalentes de los compuestos de la invención, o usando complejos disociables (por ejemplo, sales diastereoméricas cristalinas). Los diastereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidad, reactividad, etc.) y pueden separarse fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diastereómeros se pueden separar por cromatografía, o por técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias de solubilidad. El enantiómero ópticamente puro se recupera luego, junto con el agente de resolución, por cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de compuestos a partir de su mezcla racémica en Jean Jacques, Andre Collet and Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, cuyas enseñanzas completas se incorporan aquí como referencia.

20 Vehículos, diluyentes, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados para uso en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen comprimidos (comprimidos recubiertos) hechos de, por ejemplo, colidona o goma laca, goma arábiga, talco, dióxido de titanio o azúcar, cápsulas (gelatina), soluciones (solución acuosa o acuosa-etanólica), jarabes que contienen sustancias activas, emulsiones o polvos inhalables (de diversos sacáridos como lactosa o glucosa, sales y mezcla de estos excipientes entre sí) y aerosoles (soluciones inhalables que contienen propelente o sin él).

Excipientes que se pueden usar incluyen, por ejemplo, agua, disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como parafinas (por ejemplo, fracciones de petróleo), aceites vegetales (por ejemplo, maní o aceite de sésamo), alcoholes mono o polifuncionales (por ejemplo, etanol o glicerol), vehículos tales como polvos minerales naturales (por ejemplo, caolín, arcillas, talco, creta), polvos minerales sintéticos (por ejemplo, ácido silícico altamente dispersado y silicatos), azúcares (por ejemplo, azúcar de caña, lactosa y glucosa), emulsionantes (por ejemplo, lignina, licores de sulfito usados, metilcelulosa, almidón y polivinilpirrolidona) y lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco, ácido esteárico y lauril sulfato de sodio).

35 Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar según una variedad de métodos, algunos de los cuales son conocidos en la técnica. Por ejemplo, los métodos divulgados en la publicación PCT WO2011/060295, se pueden usar, con modificaciones adecuadas, para preparar compuestos de acuerdo con la presente invención. Los métodos a modo de ejemplo para preparar los compuestos de la invención se describen en el presente documento, que incluye los Ejemplos.

40 Los compuestos de Fórmula (I) pueden prepararse mediante:

45 (a) convertir opcionalmente un compuesto en una sal farmacéuticamente aceptable; (b) convertir opcionalmente una forma de sal de un compuesto en una forma no salina; (c) convertir opcionalmente una forma no oxidada de un compuesto en un N-óxido farmacéuticamente aceptable; (d) resolver opcionalmente un isómero individual de un compuesto a partir de una mezcla de isómeros; (e) convertir opcionalmente un compuesto no derivado en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y (f) convertir opcionalmente un derivado de profármaco de un compuesto en su forma no derivada.

50 Las enseñanzas de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en este documento se incorporan como referencia en su totalidad.

EJEMPLOS

55 La presente invención se ejemplifica adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que ilustran la preparación de compuestos de acuerdo con la invención. Los ejemplos son solo para fines ilustrativos y no están destinados a, ni deben interpretarse como, limitativos de la invención de ninguna manera. Los expertos en la materia apreciarán que se pueden realizar variaciones y modificaciones sin cambiar el alcance de la invención.

60 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) y de espectrometría de masas (EM) obtenidos para los compuestos descritos en los ejemplos a continuación y los descritos en este documento fueron consistentes con los de los compuestos de fórmulas en este documento.

Método de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS):

1. Las muestras se procesan en el sistema Agilent Technologies 6120 MSD con una columna de fase inversa Zorbax Eclipse XDB-C18 (3.5 μ) (4.6 x 50 mm) a temperatura ambiente con una rata de flujo de 1.5 mL/minuto.

2. La fase móvil usa solvente A (agua/0.1% de ácido fórmico) y solvente B (acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico): 95%/5% a 0%/100% (A/B) durante 5 minutos.

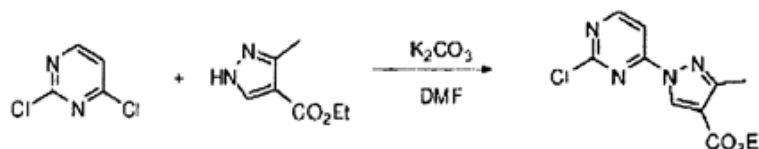
3. Los espectros de masas (m/z) se registraron usando ionización por electroaspersión (ESI).

4. Los datos de ionización se redondearon al entero más cercano.

Espectros de RMN de protones:

A menos que se indique lo contrario, todos los espectros de ^1H RMN se ejecutan en una serie Varian Mercury 300 MHz. Todos los protones observados se informan como partes por millón (ppm) campo abajo de tetrametilsilano usando abreviaturas convencionales para la designación de picos principales: por ejemplo, s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuarteto), m (multiplete) y br (ancho).

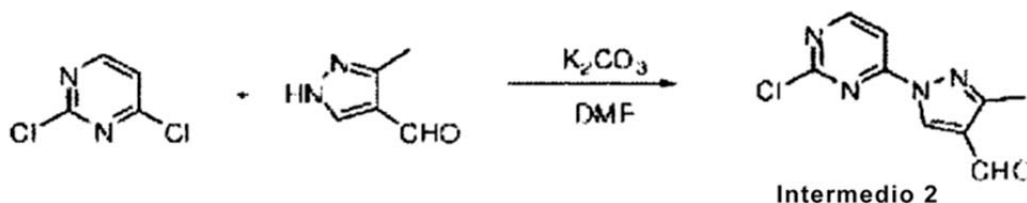
Preparación de 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo; Intermedio 1



A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (6.0 g, 38.9 mmol) en 50 ml de N,N-dimetilformamida anhidra (DMF) se añadieron carbonato de potasio (10.8 g, 77.8 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (5.8 g, 38.9 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 8 horas con monitorización de la reacción con LC-MS o cromatografía en capa fina (TLC). Los volátiles se eliminaron y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica recogida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando una mezcla de heptanos y acetato de etilo para proporcionar el intermedio 1 deseado como un sólido blanco (5.45 g, 52%); MS (ESI) m/z 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1 H), 8.68 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 7.86 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 4.35 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 2.57 (s, 3H), 1.40 (t, 3H, J = 12 Hz).

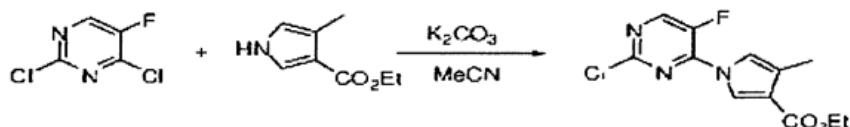
Preparación de 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído; Intermedio 2

carbaldehído; Intermedio 2



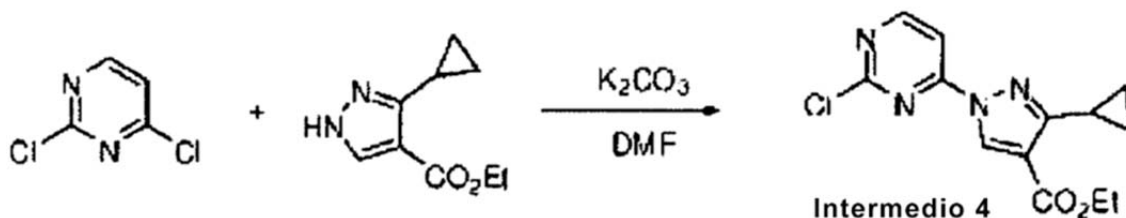
A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído de etilo (6.4 g, 58.0 mmol) en 60 ml de N,N-dimetilformamida anhidra se añadieron carbonato de potasio (10.8 g, 77.8 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (8.64 g, 58.0 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 14 horas a temperatura ambiente con monitorización de una reacción con LC-MS o cromatografía en capa fina (TLC). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (x2). La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice usando una mezcla de heptanos y acetato de etilo para proporcionar el intermedio 2 deseado como un sólido blanco (5.47 g, 42%); MS (ESI) m/z 223 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.87 (1H, d, J = 5.4 Hz), 2.59 (s, 3H).

Preparación de 1-(2-cloro-5-fluoropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo; Intermedio 3



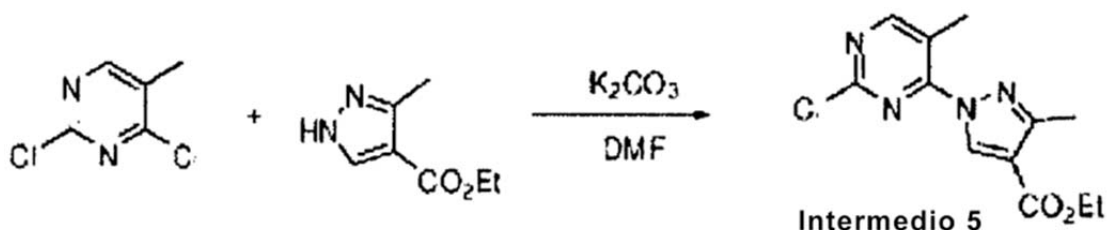
5 A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (3.15 g, 20.5 mmol) en acetonitrilo (MeCN) se añadieron carbonato de potasio (5.7 g, 41 mmol) y 2,4-dicloro-5-fluoropirimidina (3.4 g, 20.5 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión espesa resultante se calentó a 80°C durante 3 horas controlando una reacción con LC-MS o cromatografía en capa fina (TLC). Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró parcialmente a vacío. A esto, se añadieron *n*-hexanos para formar precipitados de color amarillo pálido. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se enjuagaron con *n*-hexanos y luego se secaron a alto vacío para dar 4.9 g (85%) del intermedio 3 objetivo; MS (ESI) *m/z* 285 [M+H]⁺.

15 Preparación de 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo; Intermedio 4



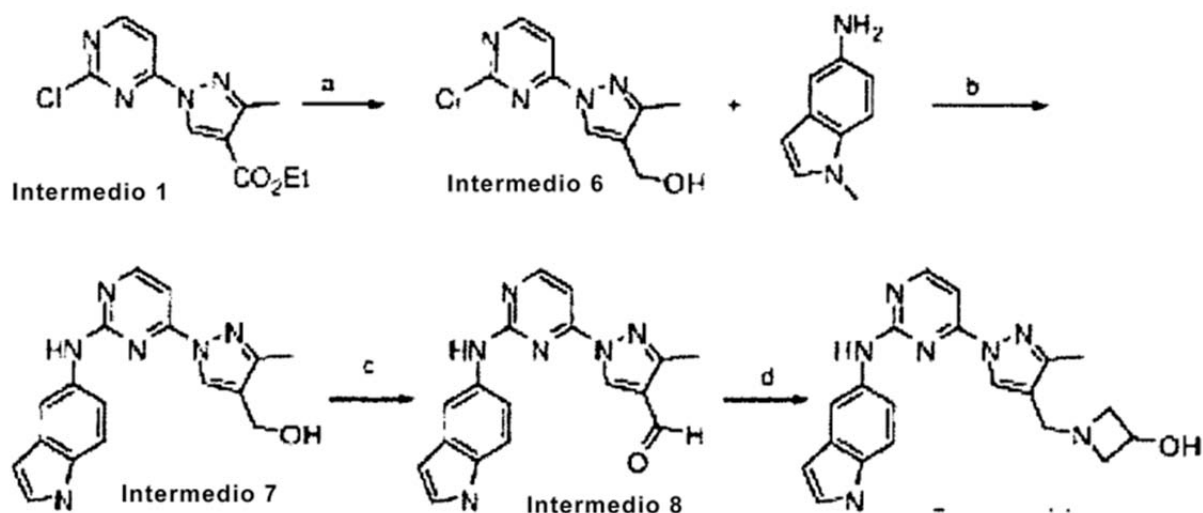
20 A una solución de 3-ciclopropil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (5.4 g, 30.0 mmol) en 100 mL de *N,N*-dimetilformamida anhidra se añadieron carbonato de potasio (10.4 g, 75 mmol) y 2,4-dicloropirimidina (7.1 g, 30.0 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se agitó durante 6 horas a 60°C controlando una reacción con LC-MS o cromatografía en capa fina (TLC). Los volátiles se eliminaron y el residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica recogida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en acetonitrilo para proporcionar el intermedio 4 deseado como un sólido amarillo pálido (6.0 g, 68%); MS (ESI) *m/z* 293 [M+H]⁺.

25 Preparación de 1-(2-cloro-5-metilpirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo; Intermedio 5



30 A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (4.7 g, 30.6 mmol) en acetonitrilo se añadieron carbonato de potasio (10.6 g, 75.0 mmol) y 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (5.0 g, 30.6 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se calentó a 80°C durante 3 horas con monitorización de una reacción con LC-MS o cromatografía en capa fina (TLC). Los volátiles se eliminaron parcialmente y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se recrystalizó en una mezcla de heptanos y acetato de etilo para proporcionar el intermedio 5 deseado como un sólido amarillo pálido (5.2 g, 61%); MS (ESI) *m/z* 281 [M+H]⁺.

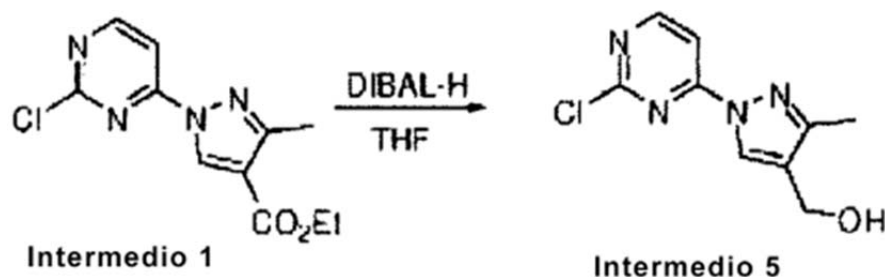
40 Método I: Preparación de 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 1



a) DIBAL-H, THF, b) Pd(OAc)₂, Xantphos, K₂CO₃, dioxano, c) MnO₂, DCM, rt, d) hidrocloreto de 3-azetidino, NaBH₄ (OAc)₃, Et₃N, DCM

5

Preparación de (1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metanol; Intermedio 6

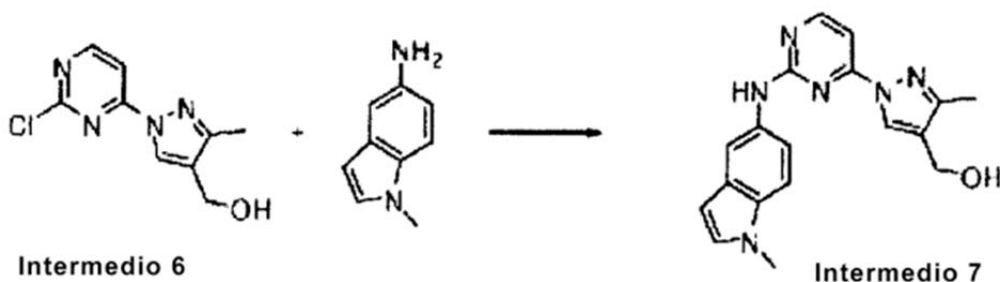


10 A una solución de 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo intermedio 1 (6.5 g, 24.0 mmol) en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro (THF), se añadieron lentamente 109 mL (4.5 equiv.) de solución 1M de hidruro de di-isobutilaluminio (DIBAL-H) en tolueno con enfriamiento en baño de hielo. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la reacción se inactivó por adición lenta de solución de NaOH 1N. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró parcialmente a vacío. A esto, se añadió heptano para formar precipitados de color amarillo pálido. Los sólidos resultantes se recogieron por filtración y se enjuagaron con heptanos y luego se secaron a alto vacío para dar 3.6 g (66%) de alcohol intermedio 6. MS (ESI) m/z 225 [M+H]⁺

15

Preparación de (3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metanol; Intermedio 7

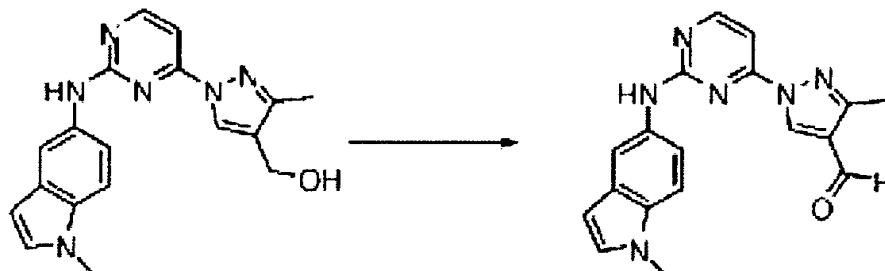
20



25 Se cargó un matraz de fondo redondo con (1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metanol de metilo (400 mg, 1.78 mmol), 1-metil-1H-indol-5-amina (338 mg, 1.3 equiv.), carbonato de potasio (0.74 g, 3.0 equiv.), acetato de paladio (40 mg, 0.1 equiv.), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfina) (Xantphos, 206 mg, 0.2 equiv.) y 40 mL

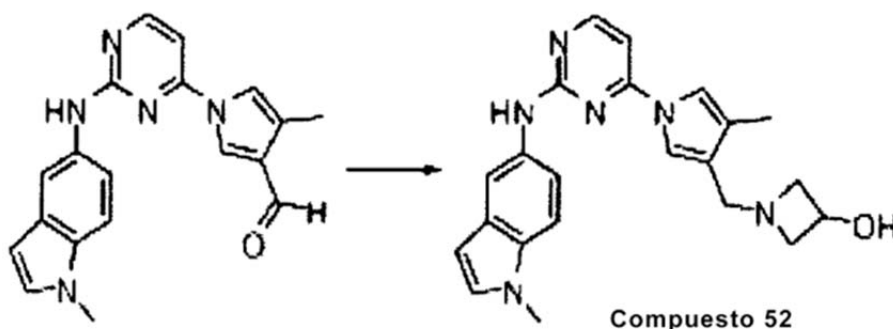
de dioxano anhidro. Después de desgasificarse mediante burbujeo de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 12 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y luego el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por recristalización en acetonitrilo para dar 241 mg (36%) del producto deseado como un sólido marrón. MS (ESI) m/z 335 [M+H]⁺

Preparación de 3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-carbaldehído; Intermedio 8



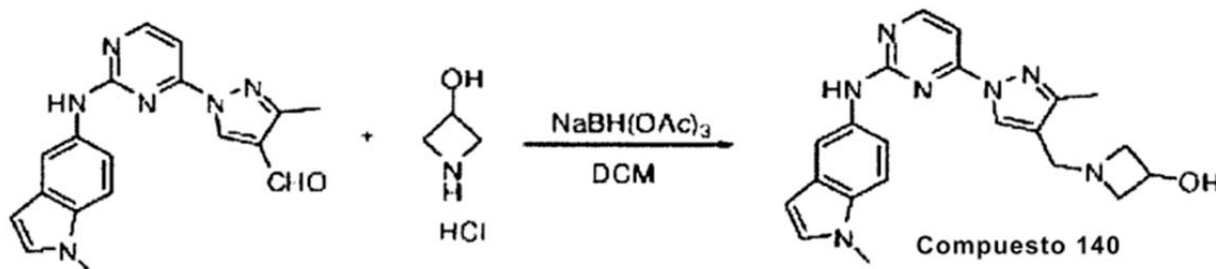
A una solución del intermedio 7 (214 mg, 0.64 mmol) en 100 mL de diclorometano (DCM), se añadió un 58% de MnO₂ activado (0.58 g, 6 equivalentes). Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se pasó a través de una almohadilla de Celite y se enjuagó con diclorometano. El filtrado se concentró a vacío para dar el intermedio 8 deseado como un sólido amarillo pálido (0.77 g, 36%); MS (ESI) m/z 333 [M+H]⁺.

Preparación de 1-((4-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 52, descrito en PCT/US2010/056583)



MS (ESI) m/z 389 [M+H]⁺

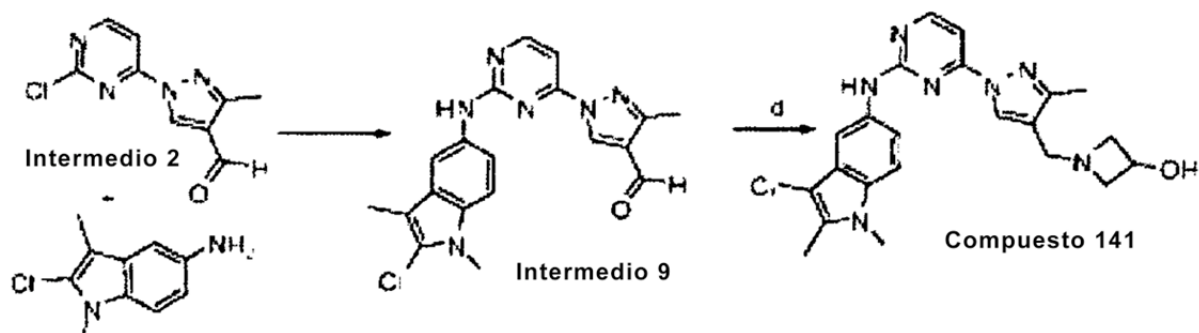
Preparación de 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 140



A una suspensión de producto intermedio 8 (77 mg, 0.23 mmol), hidrocloreto de 3-azetidínola (50 mg, 2 equiv.) y trietilamina (30 ml, 1 equiv.) en 20 mL de diclorometano, se añadió NaBH(OAc)₃ (146 mg, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 horas a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaOH 1N. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por recristalización en una mezcla de

acetato de etilo y heptanos para proporcionar el Compuesto No. 140 deseado en forma de un sólido amarillo pálido (62 mg, 69%); MS (ESI) m/z 390 [M+H]⁺

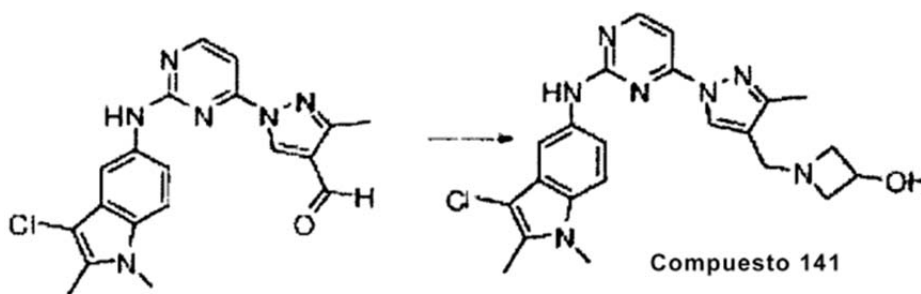
5 Método 2: Preparación de 1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 141



10 Preparación de 1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído; Intermedio 9

15 Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído (574 mg, 2.58 mmol), 2-cloro-1,3-dimetil-1H-indol-5-amina (502 mg, 1.0 equiv), carbonato de potasio (1.1 g, 3.0 equiv), acetato de paladio (58 mg, 0.1 equiv.), Xantphos (298 mg, 0.2 equiv.) y 50 mL de dioxano anhidro. Después de desgasificarse mediante burbujeo de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 3 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y luego el residuo resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para dar 467 mg (48%) del intermedio 9 deseado como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 381 [M+H]⁺

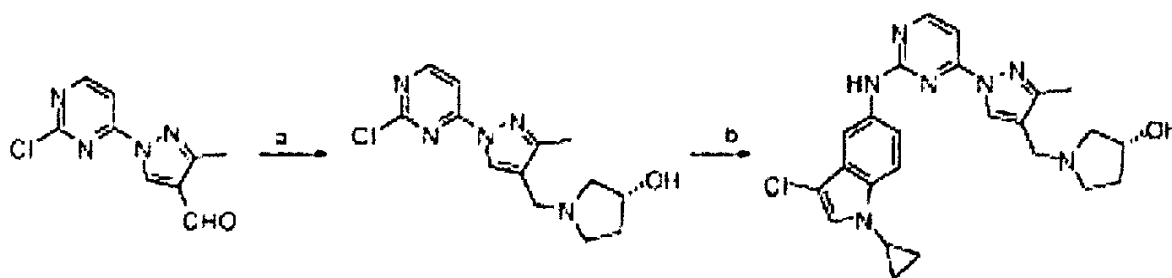
20 Preparación de 1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 141



25 A una suspensión del Intermedio No. 9 (642 mg, 1.68 mmol), hidrocloreto de 3-azetidínol (370 mg, 2 equivalentes) y trietilamina (1.4 mL, 6 equivalentes) en 100 mL de diclorometano, se añadió NaBH(OAc)₃ (1.07 g, 3 equiv.) a temperatura ambiente.

30 La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaOH 1N. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para proporcionar el Compuesto No. 141 deseado como un sólido amarillo pálido (540 mg, 73%); MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₃) δ 9.72 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.52 (d, 1 H, J = 5.4 Hz), 7.95 (s, 1 H), 7.45 (s, 2H), 7.14 (s, 1H, J = 5.4 Hz), 4.41 (m, 1 H), 4.05 (m, 4 H), 3.70 (s, 3 H), 3.35 (m, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 2.34 (s, 3H).

35 Método 3: Preparación de (R)-1-((1-(2-(3-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidín-3-ol; Compuesto 142



a) (R)-pirrolidin-3-ol, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, DCM, b) 3-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-amina, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Xantphos, K_2CO_3 , dioxano

5

Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ a una suspensión de producto intermedio No. 2 (440 mg, 2.0 mmol) y (R)-pirrolidin-3-ol (250 mg, 1.5 equivalentes) en 30 mL de diclorometano (1.3 g, 3 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaOH 1N. Se extrajo con acetato de etilo y se lavó dos veces con salmuera. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (heptano/acetato de etil) para proporcionar el intermedio deseado como un sólido amarillo pálido (468 mg, 80%).

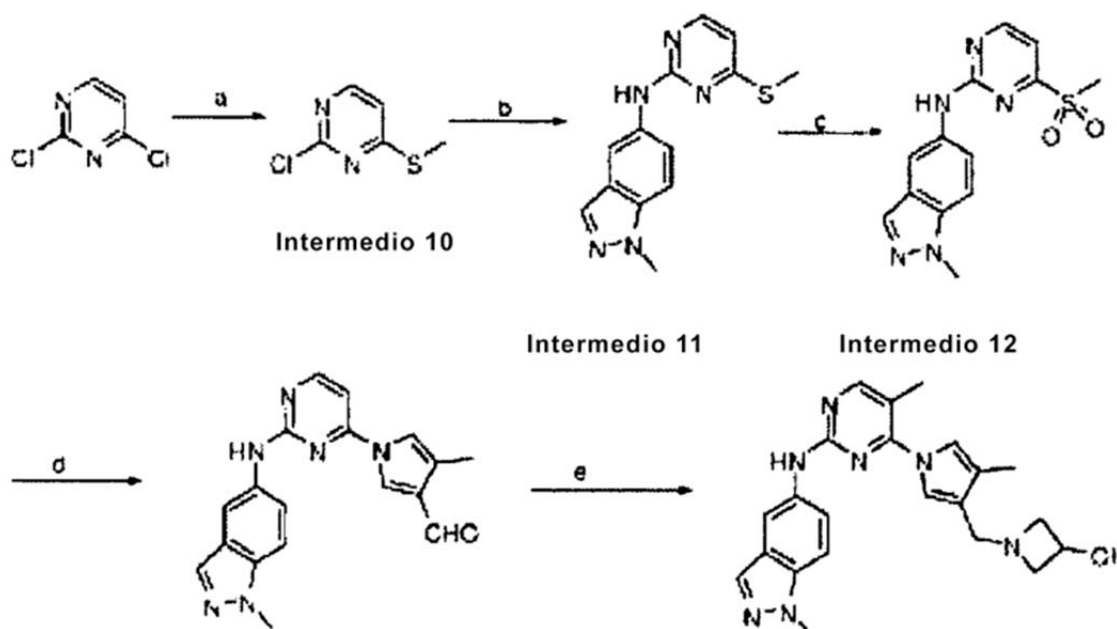
10

Se cargó un matraz de fondo redondo con (R)-1-((1-(2-cloropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol (268 mg, 1.6 mmol), 3-cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-amina (430 mg, 1.3 equiv.), carbonato de potasio (0.66 g, 3.0 equiv), acetato de paladio (18 mg, 0.05 equiv.), Xantphos (0.1 equiv.) y 50 mL de dioxano anhidro. Después de desgasificarse mediante burbujeo de nitrógeno, la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 5 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y luego el residuo resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (DCM/MeOH) para dar 519 mg (70%) del Compuesto 142 deseado como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15

20

Método 4: Preparación de 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol; Compuesto 143

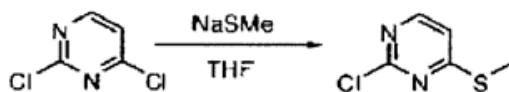


25

1) MeSNa , THF, b) derivados de anilina, H^+ , EtOH, c) mCPBA, DCM, d) R_6Amina , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$

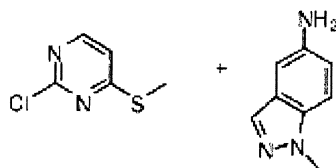
Preparación de 2-cloro-4-(metil)pirimidina; Intermedio 10

30



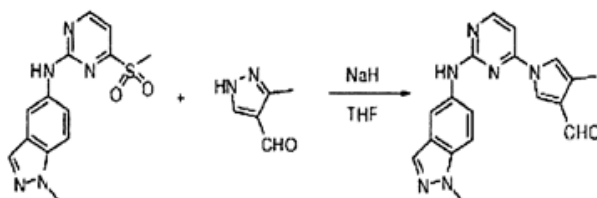
A una solución de 2,4-dicloropirimidina de etilo (20.0 g, 0.13 moles) en 150 mL de tetrahidrofurano anhidro se añadió tiometóxido de sodio (49.30 mL, 0.15 mol) a -10°C . La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 5 horas con la monitorización de una reacción con LC-MS o cromatografía de capa fina (TLC). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera (x2). La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se mezcló con dietil éter y luego se recogió por filtración para proporcionar el intermedio 10 deseado como un sólido blanco (11.2 g, 52%).

10 Preparación de 1-metil-N-(4-(metilsulfonyl)pirimidin-2-il)-1H-indazol-5-amina; Intermedio 12



A una solución de 2-cloro-4-(metiltio)pirimidina (1.0 g, 6.2 mmol) y 1-metil-1H-indazol-5-amina (1.0 g, 6.8 mmol) en 10 mL de etanol se añadió 1 mL de ácido clorhídrico concentrado a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 5 horas controlando una reacción con LC-MS o cromatografía en capa fina (TLC). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente para formar un sólido. El sólido resultante se recogió por filtración y se enjuagó con etanol frío para proporcionar 1-metil-N-(4-(metiltio)pirimidin-2-il)-1H-indazol-5-amina, intermedio 11 (0.7 g, 41%). El sólido resultante se disolvió en 20 mL de diclorometano y se trató con ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA, 0.9 g, 5.2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 12 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (x3) y se lavó con salmuera. La capa orgánica recogida se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró al vacío. El sólido resultante se mezcló con heptano y luego se recogió por filtración para proporcionar el intermedio 12 deseado como un sólido blanco (0.6 g, 77%).

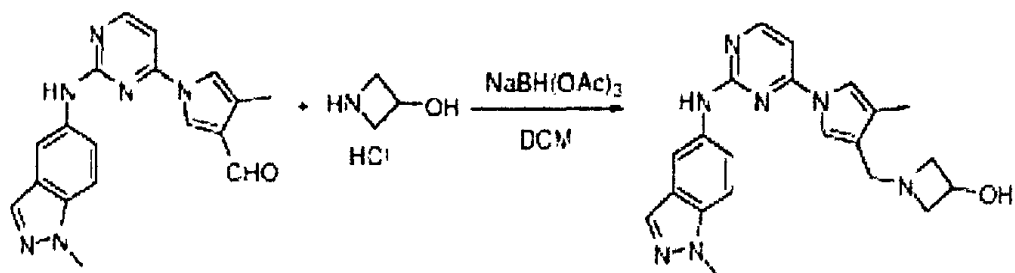
25 Preparación de 4-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-carbaldehído; Intermedio 13



A una solución de 3-metil-1H-pirazol-4-carbaldehído, el intermedio 12 (0.33 g, 3.0 mmol) en 10 mL de THF se añadió 0.12 g de hidruro de sodio al 60% con enfriamiento en baño de hielo y luego se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. A esto, se añadió una solución de 10 mL de 1-metil-N-(4-(metanosulfonyl)pirimidin-2-il)-1H-indazol-5-amina (0.6 g, 2.0 mmol) en THF. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano (x2) y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a vacío. El residuo resultante se solidificó con heptano y luego se recogió por filtración para proporcionar el intermedio 13 deseado como un sólido blanco (0.45 g, 66%).

Preparación de 1-((4-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino) pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 143

40

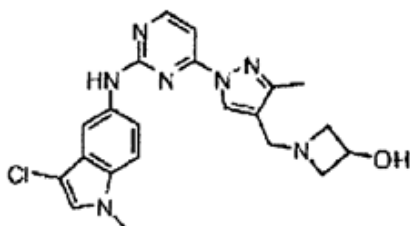


5 A una suspensión de intermedio 13 (0.45 g, 1.3 mmol), hidrocloreto de 3-azetidol (0.3 g, 2.7 mmol) y trietilamina (0.76 ml) en 50 mL de diclorometano, se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.86 g, 4.5 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente y luego se inactivó con NaOH 1N. Se extrajo con diclorometano (x2) y se lavó con salmuera. Las capas orgánicas recogidas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentraron a vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el Compuesto No. 143 deseado como un sólido amarillo pálido (0.27 g, 51%); MS (ESI) m/z 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.75 (s, 1 H), 8.48 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 8.30 (s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.12 (d, 1 H, $J = 5.4$ Hz), 5.34 (m, 1 H), 4.19 (m, 1 H), 4.04 (s, 3 H), 3.49 (m, 2 H), 3044 (s, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.29 (m, 3H).

Preparación del Compuesto 144 al Compuesto 267

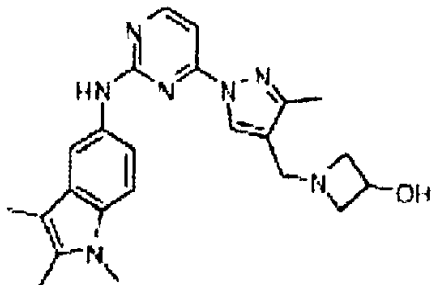
15 Los siguientes compuestos se prepararon mediante un método similar al descrito para las preparaciones del Compuesto No. 140 (Método 1), Compuesto No. 141 (Método 2) Compuesto No. 143 (Método 2) o Compuesto No. 143 (método 3) usando el pirimidinilaldehído sustituido con el 2-amino apropiado y la amina apropiada con o sin base por aminación reductiva.

20 1-((1-(2-(3-Cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidol-3-ol; Compuesto 144



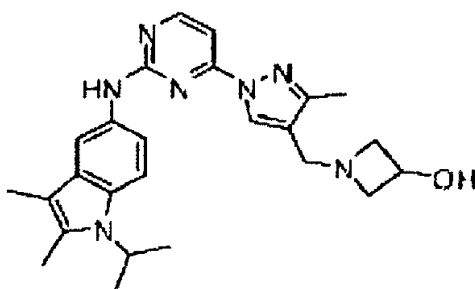
25 MS (ESI) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.76 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.47 (s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.46(s, 2H), 7.13(d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.31 (s, 1H), 3.78(s, 3H), 3.48 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

1-((3-Metil-1-(2-(1,2,3-trimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidol-3-ol; Compuesto 145



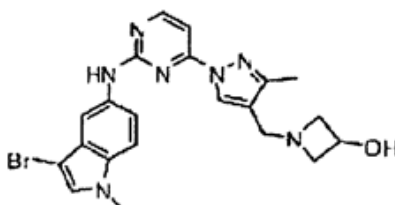
30 MS (ESI) m/z 418 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 8.50 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.67 (s, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.14(d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.48 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.37 (s, 6H), 2.26 (s, 3H).

35 1-((1-(2-(1-Isopropil-2,3-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidol-3-ol; Compuesto 146



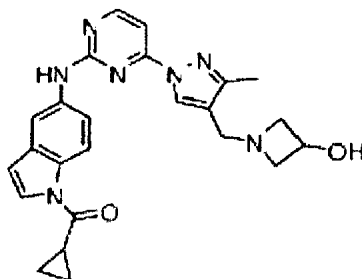
5 MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.31 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.20-7.17 (m, 1H), 7.06 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 6.46 Hz), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.21~4.15 (m, 1H), 3.51-3.43 (m, 4H), 2.74 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.54 (d, 6H, J = 6.9 H).

1-((1-(2-(3-Bromo-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil) azetidín-3-ol; Compuesto 147



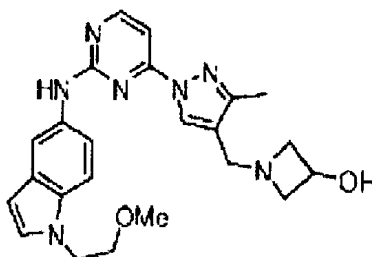
10 MS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺, 470 [M+2+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.13 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.34 (d, 1H, J = 6.2 Hz), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.50-3.41 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

15 Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxi azetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-1-il)metanona; Compuesto 148



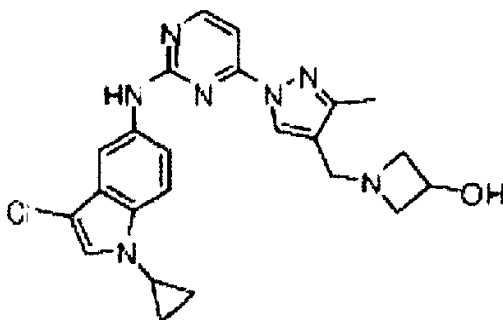
20 MS (ESI) m/z 444 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.33-8.38 (m, 3H), 7.91 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.71 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 7.41-7.48 (m, 1H), 7.19 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 6.69 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.38-4.44 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.96-3.01 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.30-1.32 (m, 2H), 1.09-1.11 (m, 2H).

25 1-((1-(2-(1-(2-Metoxietil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil) azetidín-3-ol; Compuesto 149



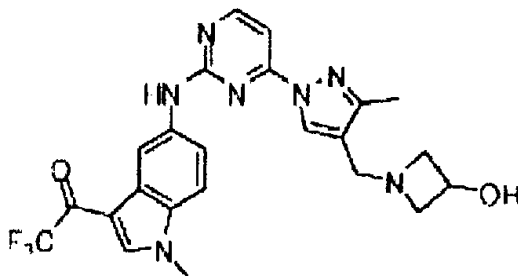
30 MS (ESI) m/z 434 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.28 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.07 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 6.38 (d, 1H, J = 3.0 Hz), 5.34 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 4.32 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.66 (t, 2H, J = 5.3 Hz), 3.53-3.45 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

1-((1-(2-(3-Cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 150



5 MS (ESI) m/z 450 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (t, J = 8.94 Hz, 2H), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.30 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 4H).

10 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 151



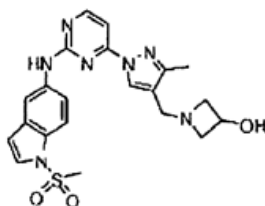
15 MS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.39 (s, 1H), 9. (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.23-7.38 (m, 3H), 4.42-4.46 (m, 1), 3.91 (s, 7H), 3.46-3.51 (m, 2H), 2.39 (s, 3H).

1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 152

20

25 MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.93 (br s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 4.33-4.39 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 4H), 3.06-3.11 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

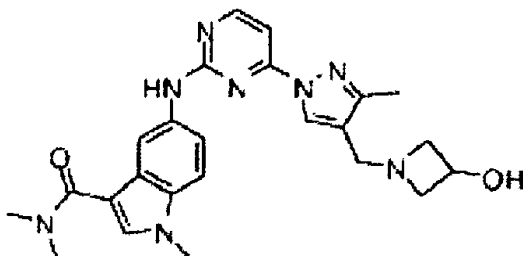
1-(3-Metil-1-(2-(1-(metilsulfonil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 153



30

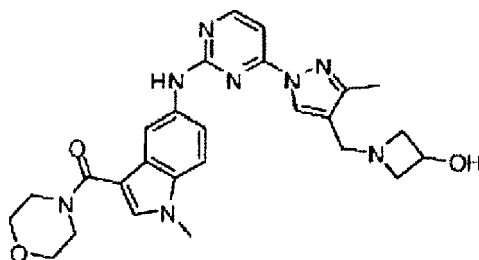
MS (ESI) m/z 454 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.82 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, 1H, J = 8.96 Hz), 7.68~7.64 (m, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 7.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.84 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.33 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.53~3.46 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.78 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H).

- 5 5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino-N,N,1-trimetil-1H-indol-3-carboxamida; Compuesto 154



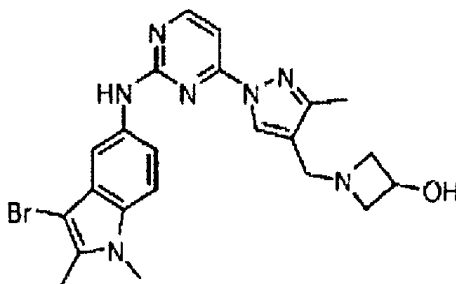
- 10 MS (ESI) m/z 462 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.24 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.42 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.00-3.30 (m, 8H), 2.29 (s, 3H).

- 15 (5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona; Ejemplo 155



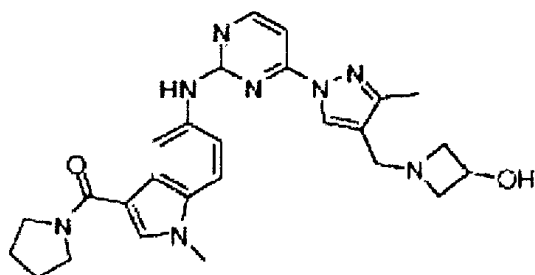
- 20 MS (ESI) m/z 503 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.38 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.24 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.36-4.42 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (br s, 8H), 3.53-3.59 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

- 25 1-((1-(2-(3-Bromo-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol; Compuesto 156



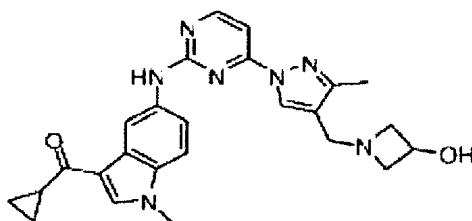
- 30 MS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺, 484 [M+2+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.41 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.34-7.30 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.22-4.15 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.52-3.45 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

- 35 (5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)(pirrolidina)-1-il)met; Compuesto 157



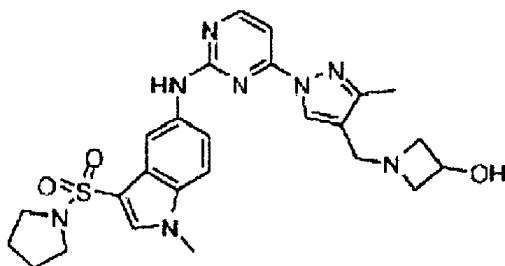
5 MS (ESI) m/z 487 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.21(d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.40-4.48 (m, 1H), 3.80-3.85 (s, 3H), 3.55-3.80 (m, 8H), 3.1-3.18 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.90~1.99(m, 4H).

Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il) metil)-3-metil-1H-pirazol-4-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il) metanona; Compuesto 158



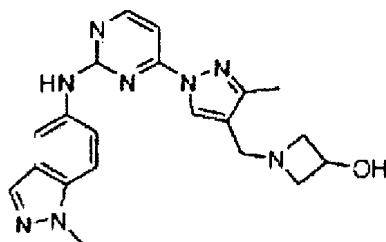
10 MS (ESI) m/z 458 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.86 (s, 1H), 7.28-7.32 (m, 2H), 7.10 (39 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.28-4.34 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.60 (s, 2H),
15 3.10-3.15 (m, 2H), 2.38-2.43 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.08-1.12 (m, 2H), 0.90-0.94 (m, 2H).

1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-3-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidin-3-ol; Compuesto 159



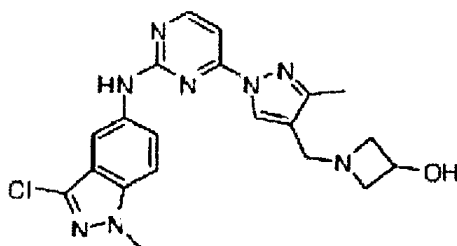
20 MS (ESI) m/z 523 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 2H), 8.41 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.63 (s, 1H), 7.20-7.37 (m, 4H), 4.41-4.45 (m, 1H), 3.89 (s, H), 3.72- 3.77 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.28-3.33 (m, 4H), 3.19-3.22 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.73- 1.77 (m, 4H).
25

1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidin-3-ol; Compuesto 160



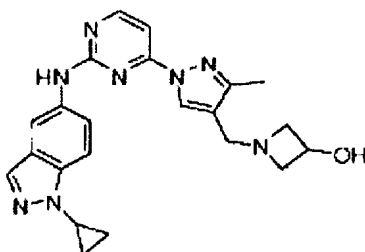
30 MS (ESI) m/z 391 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $DMSO-D_6$) δ 9.75 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 8.30 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.12 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 5.30-5.35 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.04 (s, 3H),
3.45-3.50 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.72-2.80 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

1-((1-(2-(3-Cloro-1-metil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 161



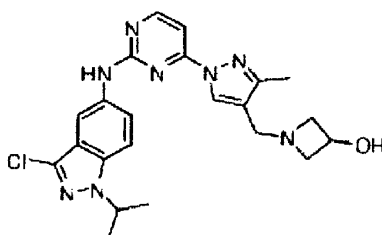
5 MS (ESI) m/z 425 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.95 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.17 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.31 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.20-4.18 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 2H), 3.41 (s, 2H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.24 (s, 3H).

10 1-((1-(2-(1-ciclopropil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 162



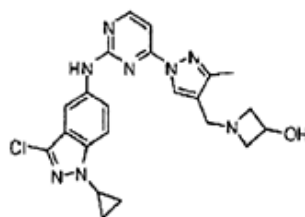
15 MS (ESI) m/z 417 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 9.75 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.32 (d, 1H, J = 6.1 Hz), 4.20-4.18 (m, 1H), 3.77-3.70 (m, 2H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.79-2.75 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.13-1.11 (m, 4H).

20 1-((1-(2-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 163



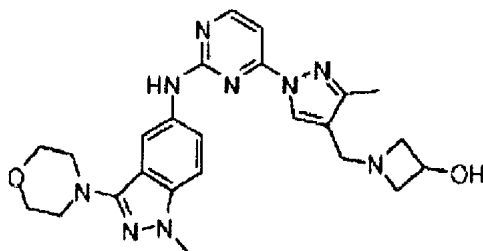
25 MS (ESI) m/z 453 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 9.99 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.59-8.57 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.17 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 6.17 (s, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 4.47-4.46 (m, 1H), 4.32-4.12 (m, 4H), 3.73-3.60 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.47 (d, 6H, J = 6.5 Hz).

30 1-((1-(2-(3-Cloro-1-ciclopropil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 164



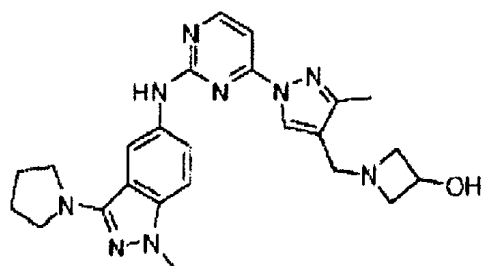
35 MS (ESI) m/z 451 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-D₆) δ 9.77 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.53 (t, 2H, J = 8.9 Hz), 7.47-7.43 (m, 1H), 7.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.30 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.46-3.41 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.06-1.00 (m, 4H).

1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-3-morfolino-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 165



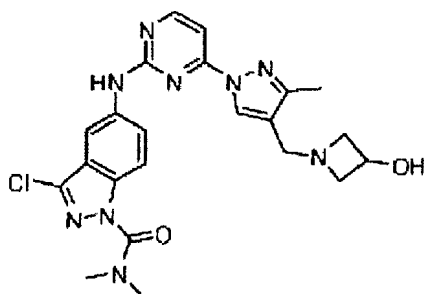
5 MS (ESI) m/z 476 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.30 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.20-7.27 (m, 2H), 4.41-4.49 (m, 1H), 3.91-3.95 (m, 7H), 3.64-3.69 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42-3.45 (m, 4H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).

10 1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-3-pirrolidin-1-il)-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-ilo-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 166



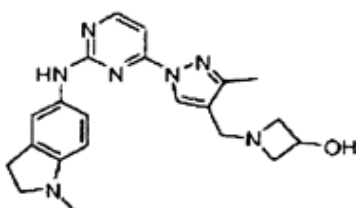
15 MS (ESI) m/z 460 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.43 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.11-7.17 (m, 2H), 4.33-4.38 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.59-3.63 (m, 6H), 3.50 (s, 2H), 2.92-3.04 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.98-2.02 (m, 4H).

20 3-Cloro-5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-N,N-dimetil-1H-indazol-1-carboxamida; Compuesto 167



25 MS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.56 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.18 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.35 (m, 1H), 3.61 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.49 (s, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.94 (t, 2H, J = 1.4 Hz), 2.27 (s, 3H).

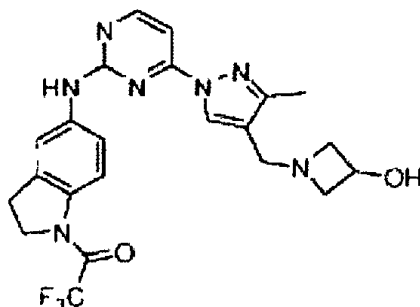
1-((3-Metil-1-(2-(1-metilindolin-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 168



30

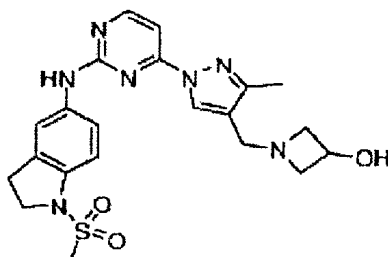
MS (ESI) m/z 392 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.28 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.97 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.75 (s, 3H), 3.53-3.46 (m, 4H), 3.12 (t, 2H, J = 8.5 Hz), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

- 5 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidín-2-ilamino)indolín-1-il)etanona; Compuesto 169



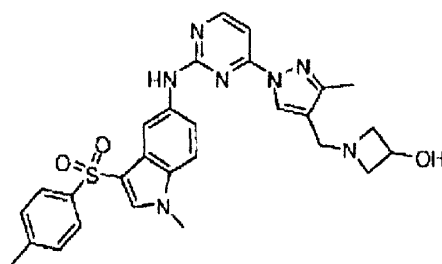
- 10 MS (ESI) m/z 474 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.31 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.34 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 7.84 Hz), 4.25-4.16 (m, 1H), 3.52-3.46 (m, 4H), 3.31-3.18 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.24 (s, 3H).

- 15 1-((3-Metil-1-(2-(1-(metilsulfonil)indolín-5-ilamino)pirimidín-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 170



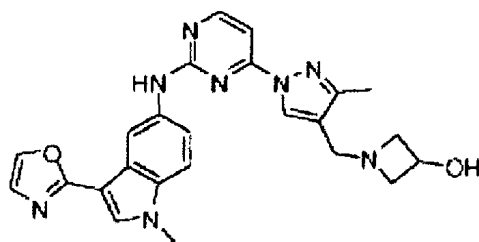
- 20 MS (ESI) m/z 456 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.29 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 7.3 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.12 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.31 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.22-4.16 (m, 1H), 3.94 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.14 (t, 2H, J = 8.2 Hz), 2.96 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

- 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-tosil-1H-indol-5-ilamino)pirimidín-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 171



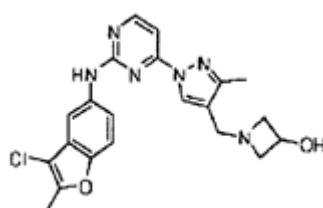
- 25 MS (ESI) m/z 544 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.78 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.91 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 7.71 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.22 (d, 2H, J = 8.1 Hz), 4.35-4.40 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.60-3.65 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.03-3.08 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

- 30 1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-3-(oxazol-2-il)-1H-indol-5-ilamino)pirimidín-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 172



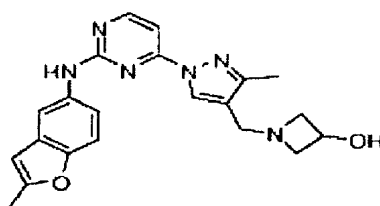
5 MS (ESI) m/z 457 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.76 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.48 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.28-4.34 (m, 1H), 7.15-7.17 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.84-2.94 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

1-((1-(2-(3-Chloro-2-metilbenzofuran-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 173



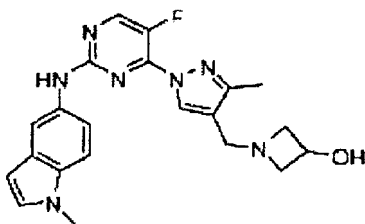
10 MS (ESI) m/z 425 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35-8.37 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.32-7.34 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 4.36-4.40 (m, 1H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 2.98-3.00 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

15 1-((3-Metil-1-(2-(2-metilbenzofuran-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 174



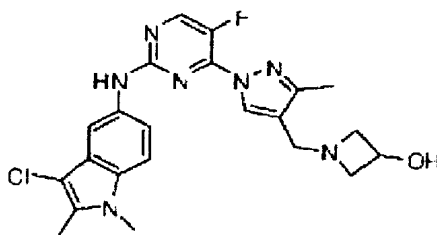
20 MS (ESI) m/z 391 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 8.30 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.20 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 7.17 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.40-4.48 (m, 1H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

1-((1-(5-Fluoro-2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 175



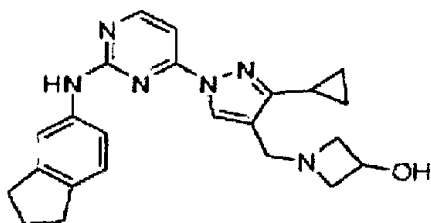
25 MS (ESI) m/z 407 $[M+H]^+$; 1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.55 (s, 1H), 8.56-8.54 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 7.91 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 6.39 (d, 1H, $J = 3.0$ Hz), 5.90 (s, 1H), 4.39-4.38 (m, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.78 (s, 3H), 2.09 (s, 3H).

30 1-((1-(2-(3-Chloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 176



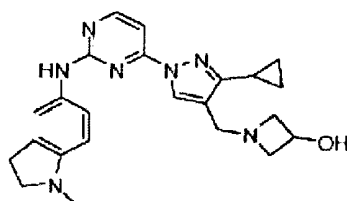
5 MS (ESI) m/z 455 [M+H]⁺; ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.05 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.34-7.30 (m, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.46-4.42(m, 1H), 4.27-4.16 (m, 4H), 4.03-3.79 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 3H).

1-((3-ciclopropil-1-(2-(2,3-dihidro-1H-inden-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol ; Compuesto 177



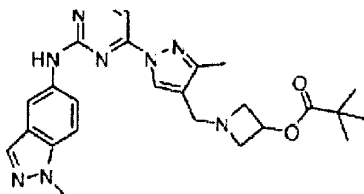
10 MS (ESI) m/z 403 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.61 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.24 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.17 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J = 6.3 Hz, 1H), 4.23-4.17 (m, 1H), 3.54-3.50 (m, 4H), 2.89-2.76 (m, 3H), 0.97-0.85 (m, 4H).

15 1-((3-ciclopropil-1-(2-(1-metilindolin-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 178



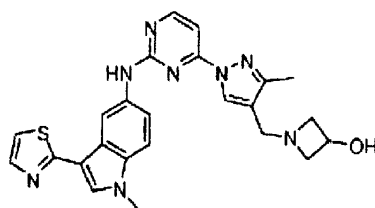
20 MS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.05 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.33 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 4.24-4.14 (m, 1H), 3.97 (t, 2H, J = 8.4 Hz), 3.74 (s, 3H), 3.53-3.49 (m, 4H), 3.12 (t, 2H, J = 8.6 Hz), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 1H), 0.99-0.85 (m, 4H).

25 Pivalato de 1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ilo; Compuesto 179



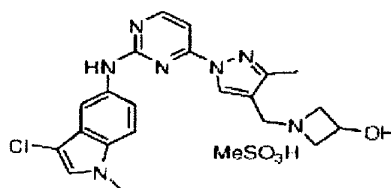
30 A una solución de 1-((3-metil-1-(2-(1-metil-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol, Compuesto 160 (0.30 g, 0.77 mmol) en DMF anhidro, se añadieron N,N-dimetilaminopiridina (28 mg) y anhídrido píválico (0.62 ml, 4 equiv.). La mezcla de reacción se calentó a 70°C durante 6 horas. Los volátiles se eliminaron a vacío y luego el residuo resultante se extrajo con diclorometano. La capa orgánica recolectada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y luego se concentró parcialmente a vacío. Al residuo resultante, se añadió heptano para formar un sólido. Los sólidos se recogieron por filtración para dar 0.30 g (83%) del producto deseado como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 475 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.40 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.29 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.22 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.04-5.07 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.76 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.54 (s, 2H), 3.02 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 2.33 (s, 3H), 1.21(s, 9H).

35 1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-3-(tiazol-2-il)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1-pirazol-4-il)metil)azetidín-3-ol; Compuesto 180



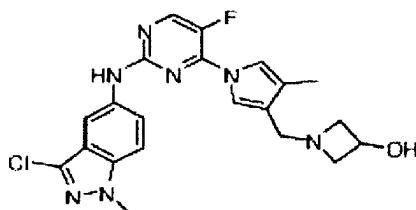
5 MS (ESI) m/z 473 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.50 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H, J = 1.8, 8.7 Hz), 7.37 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.17-7.23 (m, 1H), 4.31-4.35 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 2.94-2.99 (m, 2H), 2.31 (s, 3H).

1-((1-(2-(3-Cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol metanosulfonato;
Compuesto 181



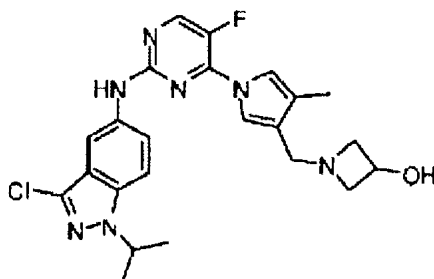
10 A una suspensión de 1-((1-(2-(3-cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol, Compuesto No. 144 (127 mg, 0.3 mmol) en metanol, se añadió lecuazol del ácido metanosulfónico a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente, los sólidos resultantes se recogieron por filtración, se enjuagaron con metanol frío y luego se secaron a vacío para dar 85 mg (54%) del compuesto deseado 181 como un sólido amarillo pálido. MS (ESI) m/z 424 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.9 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.92 (s, 1H), 7.53-7.51 (m, 3H), 7.19 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 4.45-4.50 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 2H), 4.22-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

20 1-((1-(2-(3-Cloro-1-metil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol;
Compuesto 182



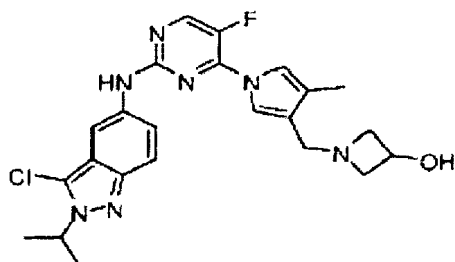
25 MS (ESI) m/z 442 [M+H]⁺.

1-((1-(2-(3-Cloro-1-isopropil-1H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol;
Compuesto 183



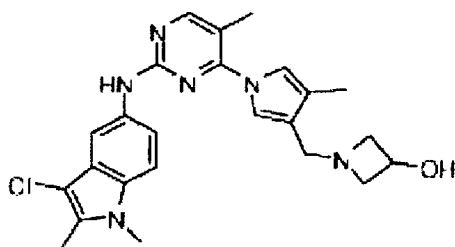
30 MS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺.

35 1-((1-(2-(3-Cloro-2-isopropil-2H-indazol-5-ilamino)-5-fluoropirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidina-3-ol;
Compuesto 184



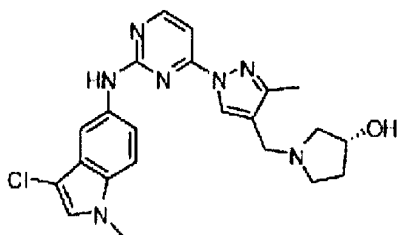
MS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺

- 5 1-((1-(2-(3-Chloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)-5-metilpirimidin-4-il)-4-metil-1H-pirrol-3-il)metil)azetidín-3-ol;
Compuesto 185



- 10 MS (ESI) m/z 451 [M+H]⁺.

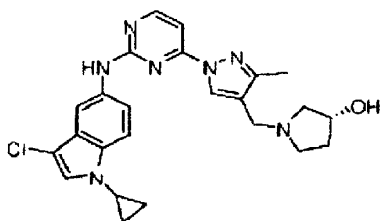
(R)-1-((1-(2-(3-Chloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 186



- 15

MS (ESI) m/z 438 [M+H]⁺

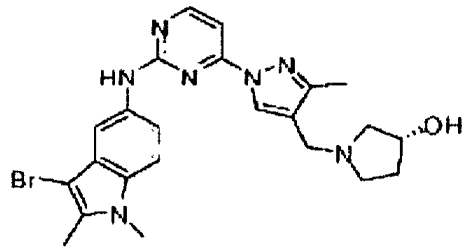
- 20 (R)-1-((1-(2-(3-Chloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol;
Compuesto 187



- 25

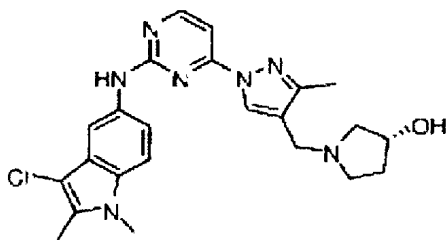
MS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺

(R)-1-((1-(2-(3-Bromo-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol;
Compuesto 188



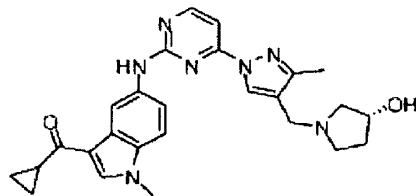
MS (ESI) m/z 496 $[M+H]^+$, 498 $[M+2+H]^+$.

- 5 (R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol;
Compuesto 189



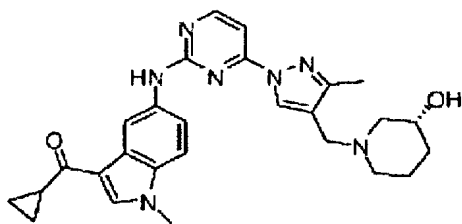
- 10 MS (ESI) m/z 452 $[M+H]^+$.

(R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il) metanona; Compuesto 190



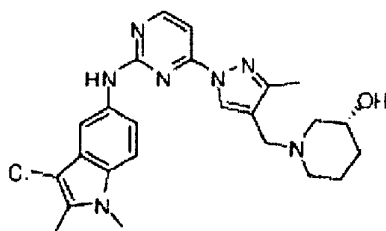
- 15 MS (ESI) m/z 472 $[M+H]^+$.

- 20 (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxipiperidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il) metanona; Compuesto 191



- 25 MS (ESI) m/z 486 $[M+H]^+$.

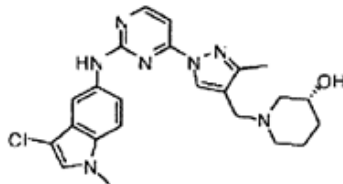
(R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-



MS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺.

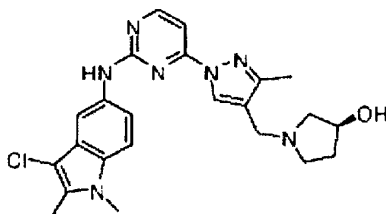
(R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)piperidin-3-ol; Compuesto 193

5



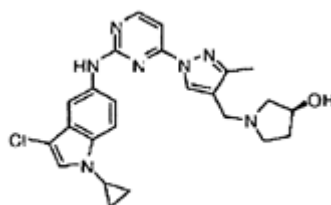
MS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺.

10 (S)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 194



15 MS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺.

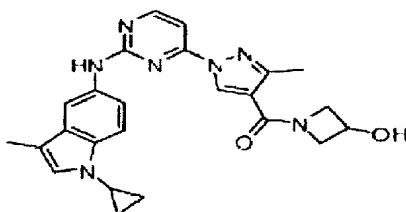
(S)-1-((1-(2-(3-Cloro-1-ciclopropil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 195



20

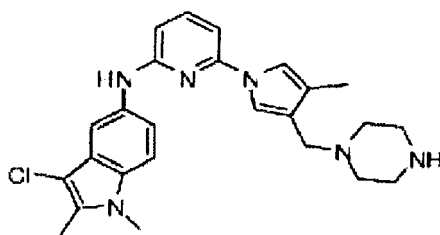
MS (ESI) m/z 464 [M+H]⁺.

25 (1-2-(1-ciclopropil-3-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il-(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona; Compuesto 196



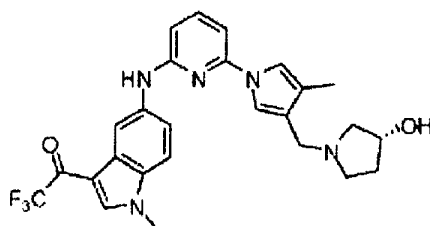
30 MS (ESI) m/z 444 [M+H]⁺.

3-Cloro-1,2-dimetil-N-(6-(3-metil-4-(piperazin-1-ilmetil)-1H-pirrol-1-il)piridin-2-il)-1H-indol-5-amina; Compuesto 197



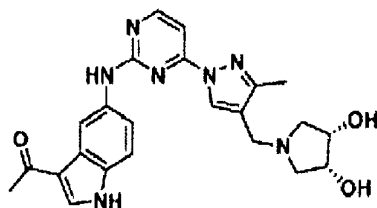
MS (ESI) m/z 489 [M+H]⁺.

- 5 (R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(6-(3-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-4-metil-1H-pirrol-1-il)piridina-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 198



10 MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺.

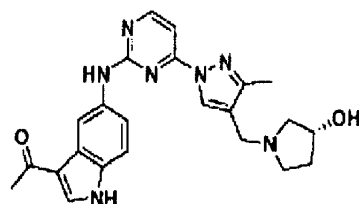
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 199



15

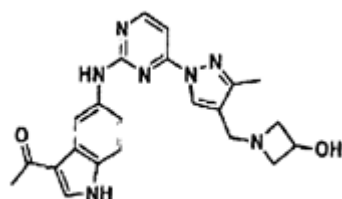
MS (ESI) m/z 478 [M+H]⁺

- 20 (R)-1-(5-(4-(4-(((3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 200



25 MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺

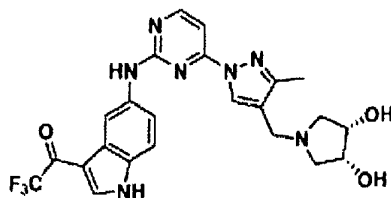
- 1-(5-(4-(4-(((3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 201



MS (ESI) m/z 418 [M+H]⁺

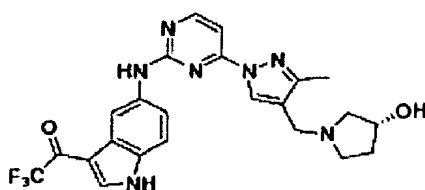
1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetana; Compuesto 202

5



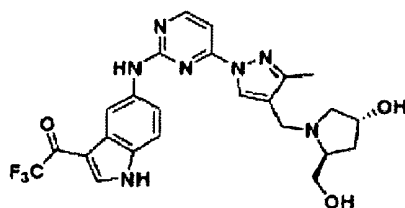
MS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺

10 (R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidina-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etana; Compuesto 203



15 MS (ESI) m/z 486 [M+H]⁺

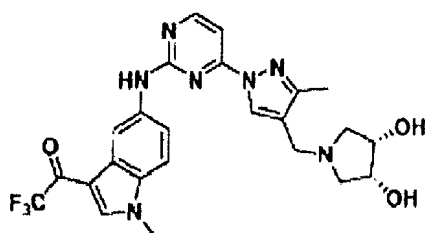
2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidrox-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etana; Compuesto 204



20

MS (ESI) m/z 516 [M+H]⁺

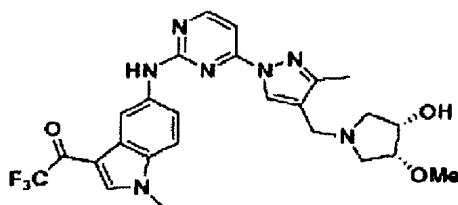
25 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetana; Compuesto 205



30

MS (ESI) m/z 516 [M+H]⁺

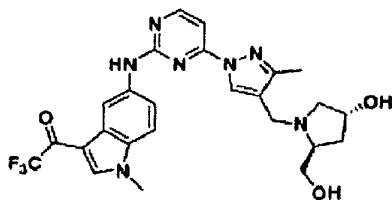
2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidrox-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etana; Compuesto 206



MS (ESI) m/z 530 [M+H]⁺

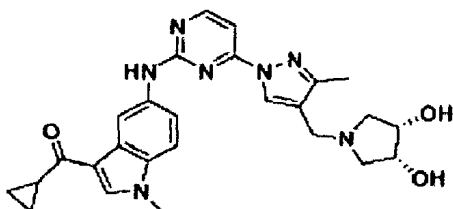
2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 207

5



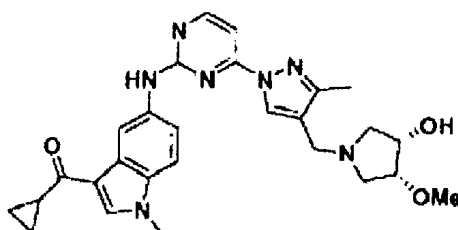
MS (ESI) m/z 530[M+H]⁺

10 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 208



15 MS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺

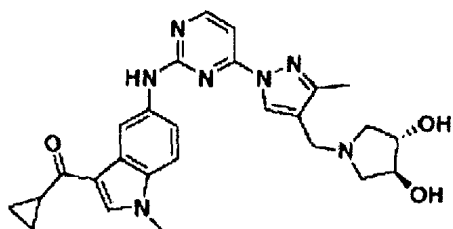
Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 209



20

MS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺

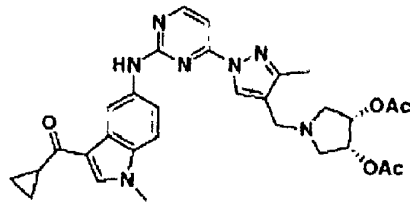
25 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 210



30

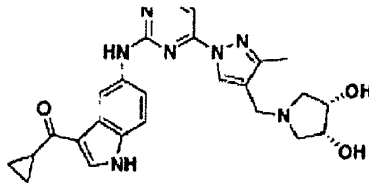
MS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺

diacetato de (3R,4S)-1-((1-(2-(3-(ciclopropanocarbonil)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-diilo: Compuesto 211



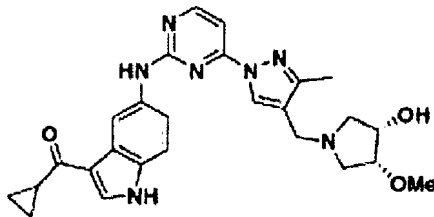
MS (ESI) m/z 572 [M+H]⁺

- 5 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 212



10 MS (ESI) m/z 474[M+H]⁺

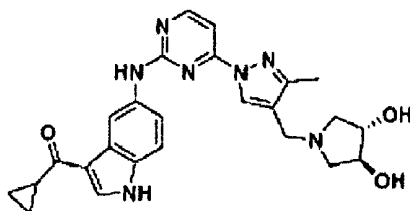
- Ciclopropil(5-(4-(4-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 213



15

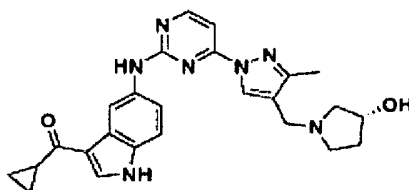
MS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺

- 20 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 214



25 MS (ESI) m/z 474[M+H]⁺

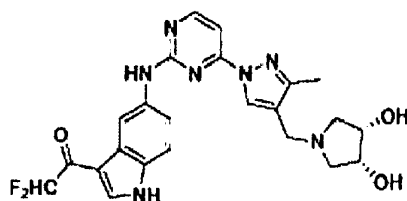
- (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 215



30

MS (ESI) m/z 458 [M+H]⁺

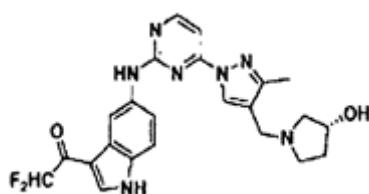
1-5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona; Compuesto 216



5 MS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺

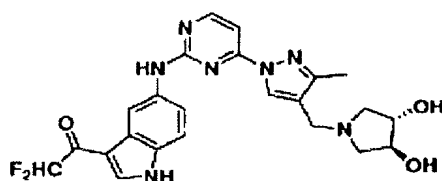
(R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 217

10



MS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺

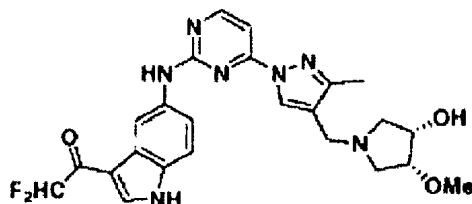
15 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona; Compuesto 218



20 MS (ESI) m/z 484 [M+H]⁺

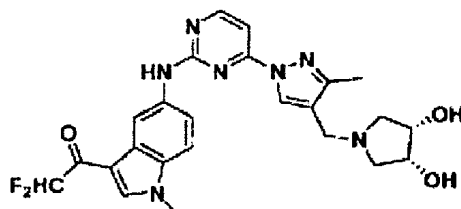
2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 219

25



MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺

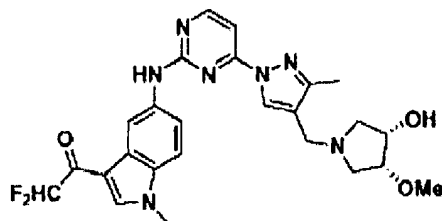
30 1- 5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona; Compuesto 220



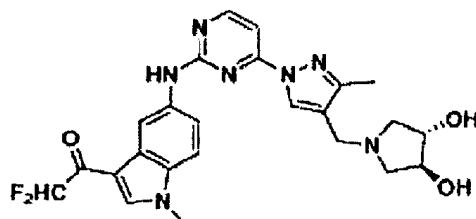
MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺

2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 221

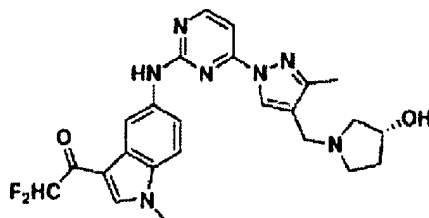
5

MS (ESI) m/z 512 [M+H]⁺

10 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona; Compuesto 222

15 MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺

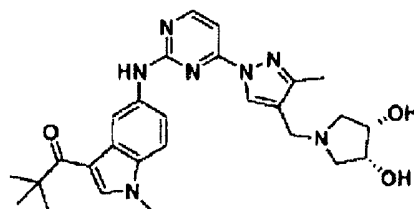
(R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona; Compuesto 223



20

MS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺

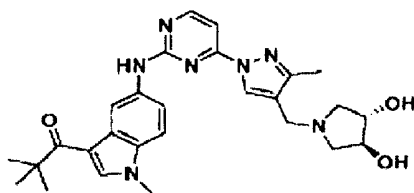
25 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; Compuesto 224



30

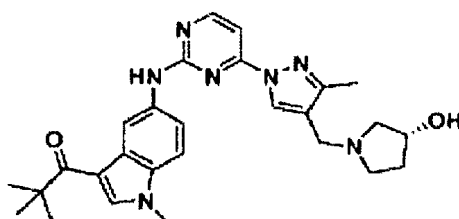
MS (ESI) m/z 504 [M+H]⁺

1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; Compuesto 225



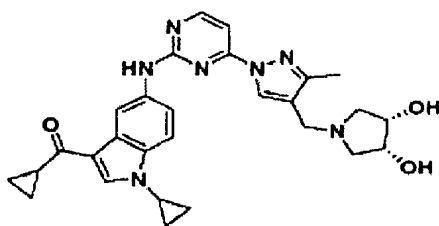
MS (ESI) m/z 504 [M+H]⁺

- 5 (R)-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxi pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metilo-1H-indol-3-il)-2,2-dimetilpropan-1-ona; Compuesto 226



10 MS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺

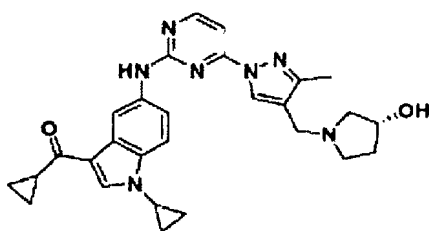
- Ciclopropil(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3R, 4S)-3,4-dihidroxi pirrolidin-1-il) metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 227



15

MS (ESI) m/z 513 [M+H]⁺

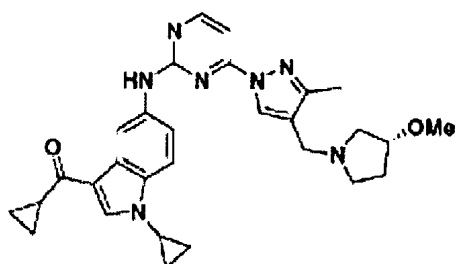
- 20 (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-((3-hidroxi pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 228



25

MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺

- (R) Ciclopropilo 1-ciclopropil-5- 4-(4-((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il) pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 229

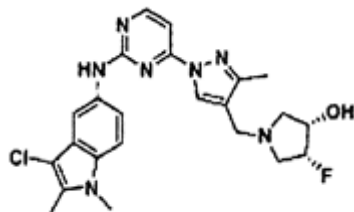


30

MS (ESI) m/z 512 [M+H]⁺

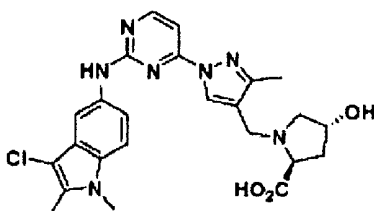
(3S,4R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-fluoropirrolidin-3-ol; Compuesto 230

5



MS (ESI) m/z 470 [M+H]⁺

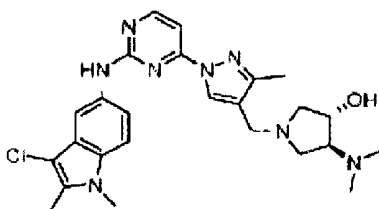
10 ácido (2S,4R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxílico; Compuesto 231



15 MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺

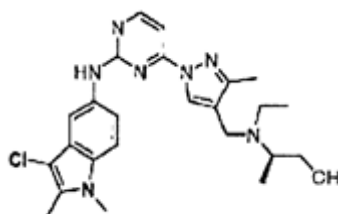
(3S,4S)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-(dimetilamino)pirrolidin-3-ol; Compuesto 232

20



MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺

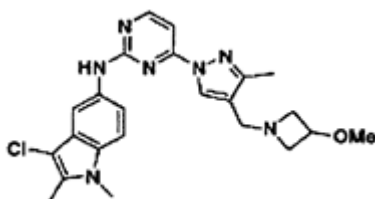
25 (R)-2-(((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)(etil)amino)propan-1-ol; Compuesto 233



30

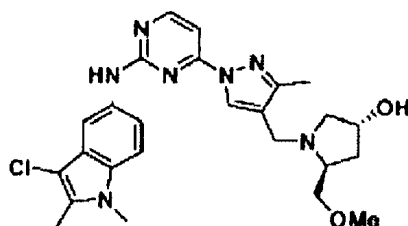
MS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺

3-Cloro-N-(4-(4-((3-metoxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-1,2-dimetil-1H-indol-5-amina; Compuesto 234



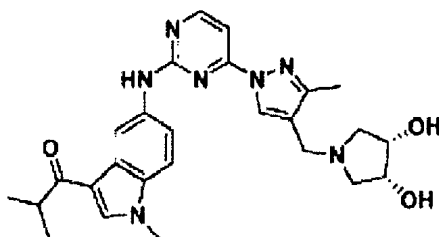
MS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺

- 5 (3R,5S)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(metoximetil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 235



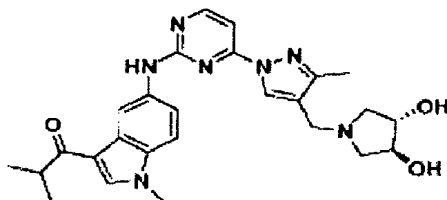
- 10 MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.21-7.32 (m, 4H), 4.35-4.39 (m, 1H), 3.98 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.40-3.47 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.40-2.43 (m, 1H), 2.31-2.39 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 2H).

- 15 1-(5-(4-(4-((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; Compuesto 236



- 20 MS (ESI) m/z 490 [M+H]⁺

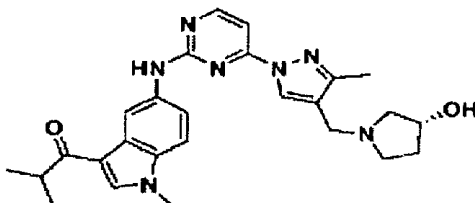
1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; Compuesto 237



- 25

MS (ESI) m/z 490 [M+H]⁺

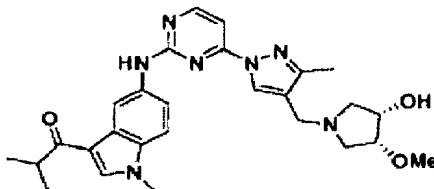
- 30 (R)-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metilo-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; Compuesto 238



MS (ESI) m/z 474 [M+H]⁺

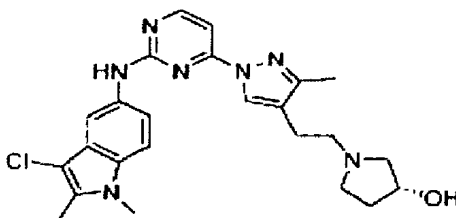
1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-Hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona; Compuesto 239

5



MS (ESI) m/z 504 [M+H]⁺

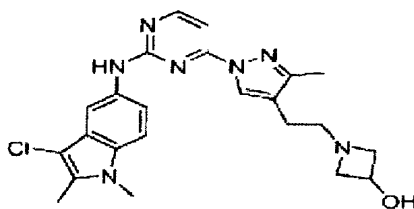
10 (R)-1-(2-(1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 240



15 MS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺

1-(2-(1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)etil)azetidin-3-ol; Compuesto 241

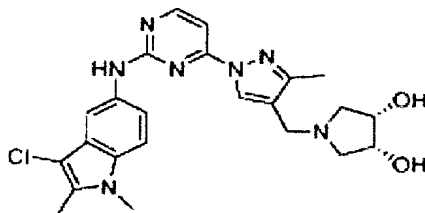
20



MS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺

25 cis-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol; Compuesto 242

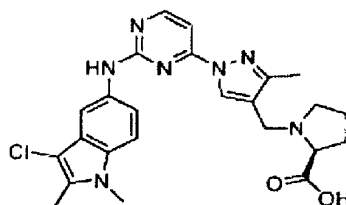
25



MS (ESI) m/z 468 [M+H]⁺

30 ácido (5)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-2-carboxílico; Compuesto 243

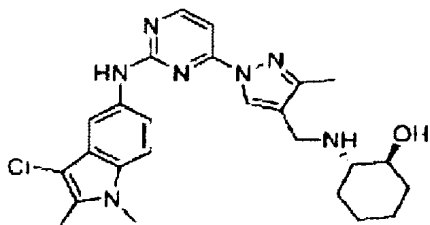
30



MS (ESI) m/z 480 [M+H]⁺

(1S,2S)-2-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclohexanol;
Compuesto 244

5

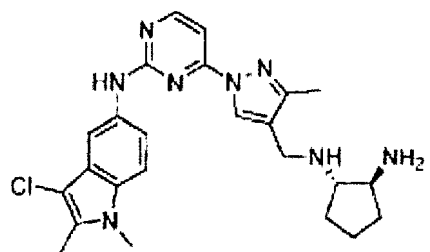


MS (ESI) m/z 480 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.43 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.22 (s, 2H), 7.15 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.20-3.28 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.15-2.16 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 2H), 1.23-1.26 (m, 3H), 0.98-1.09 (m, 1H).

10

(1S,2S)-N1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)ciclopentano-1,2-diamina; Compuesto 245

15

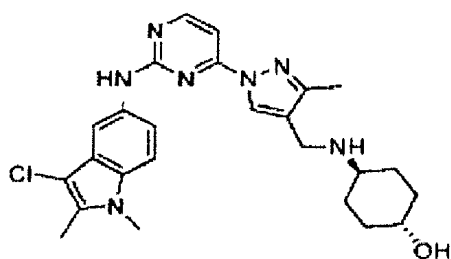


MS (ESI) m/z 465 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.51-8.49 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.13 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.73 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.71 (m, 2H).

20

trans-4-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclohexanol;
Compuesto 246

25

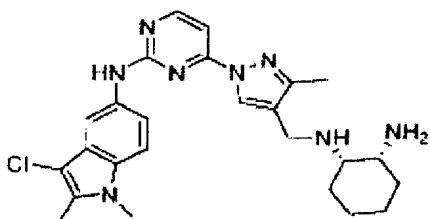


MS (ESI) m/z 480 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.69 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.45 (q, 2H), 7.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.69 (d, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.72 (t, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (m, 1H), 2.11 (dd, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.22 (q, 2H).

30

(1S,2R)-N1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)ciclohexano-1,2-diamina; Compuesto 247

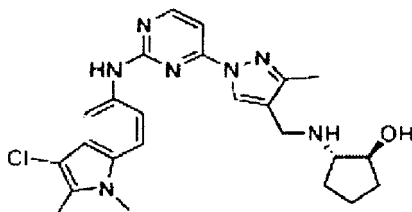
35



MS (ESI) m/z 479 [M+H]⁺

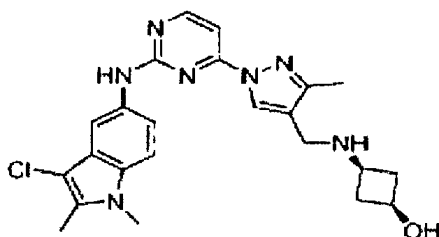
(1S,2S)-2-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclopentanol; Compuesto 248

5



MS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺

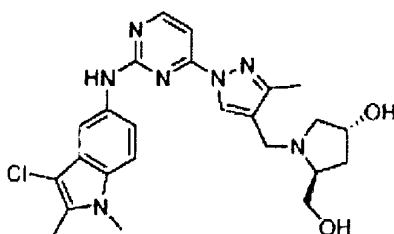
10 (1S,3S)-3-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metilamino)ciclobutanol; Compuesto 249



15 MS (ESI) m/z 452 [M+H]⁺

(3R,5S)-1-((1-(2-(3-Cloro-12-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(hidroximetil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 250

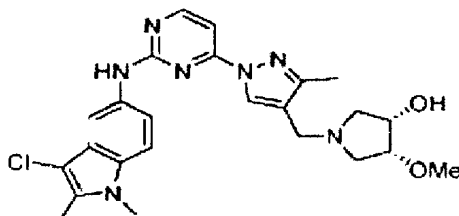
20



25 MS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.15-7.24 (m, 3H), 4.29-4.32 (m, 1H), 8.34 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.51-3.71 (m, 4H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.04-3.07 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.42 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.98-2.16 (m, 1H), 1.84-1.89 (m, 1H).

25

(3S,4R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-metoxipirrolidin-3-ol; Compuesto 251

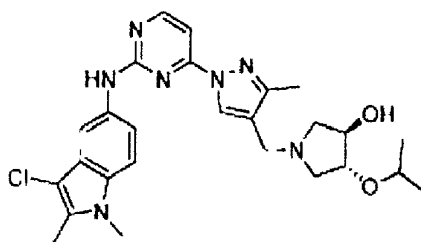


30

MS (ESI) m/z 482 [M+H]⁺

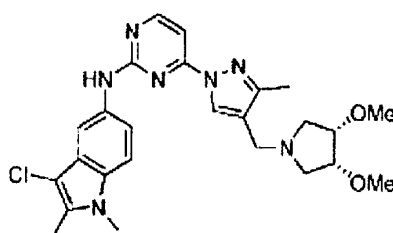
(3R,4R)-1-((1-(2-(3-Cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-4-isopropoxipirrolidin-3-ol; Compuesto 252

35



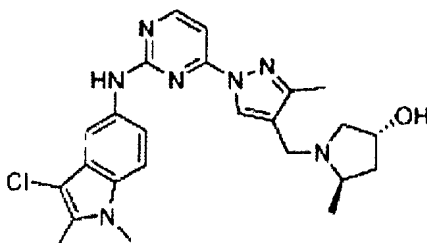
5 MS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.42 (m, 2H), 8.04 (br s, 1H), 7.20-7.24 (m, 3H), 4.07-4.09 (m, 1H), 3.90-3.94 (m, 1H), 3.68-3.74 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 2.65-2.78 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.19-2.24 (m, 1H), 1.15-1.20 (m, 6H).

cis-3-cloro-N-(4-(4-((3,4-dimetoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-il)-1,2-dimetil-1H-indol-5-amina; Compuesto 253



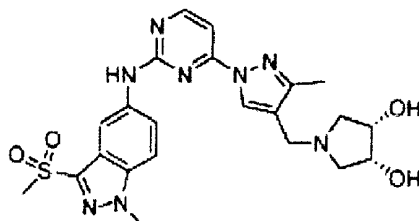
10 MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.43(d, 1H), 8.39(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.23(t, 2H), 7.13(s, 1H), 3.87(t, 2H), 3.71(s, 3H), 3.59(s, 2H), 3.41(s, 6H), 3.12(q, 2H), 2.53(dd, 2H), 2.45(s, 3H), 1.56(s, 3H).

15 (3R,5R)-1-((1-(2-(3-cloro-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-metilpirrolidin-3-ol; Compuesto 254

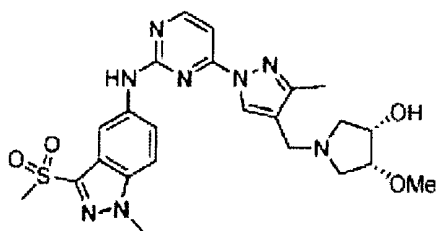


20 MS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (s, 1H), 8.40 (d, J = 5.4, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.21-7.33 (m, 3H), 4.36-4.38 (m, 1H), 3.87 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.27-3.41 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21-2.24 (m, 1H), 1.74-1.94 (m, 2H), 1.20 (d, J = 5.9 Hz, 3H).

25 cis-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonil)-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metilico)pirrolidina-3,4-diol; Compuesto 255

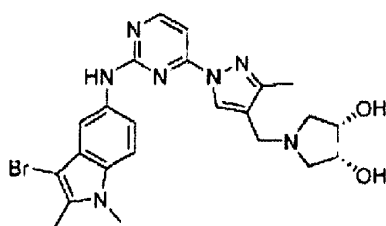


30 MS (ESI) m/z 499 [M+H]⁺
 (3S,4R)-4-metoxi-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonil)-1H-indazol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 256



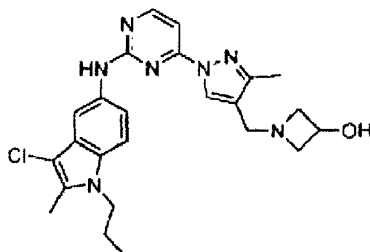
5 MS (ESI) m/z 513 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (q, 1H), 3.63 (q, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.92 (q, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.55 (q, 2H), 2.27 (s, 3H).

cis-1-((1-(2-(3-Bromo-1,2-dimetil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol;
Compuesto 257



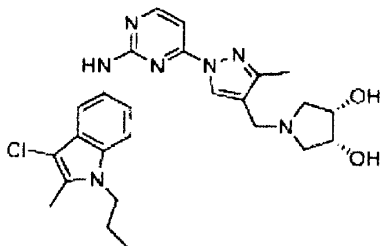
10 MS (ESI) m/z 512 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.73 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.10 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

15 1-((1-(2-(3-Cloro-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidina-3-ol;
Compuesto 258

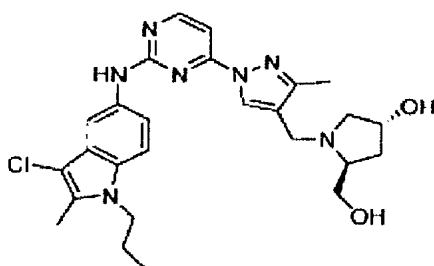


20 MS (ESI) m/z 466 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.22-7.15 (m, 3H), 4.45-4.37 (m, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.61 (t, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.81-1.68 (m, 2H), 0.92 (t, 3H).

25 cis-1-((1-(2-(3-Cloro-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol;
Compuesto 259

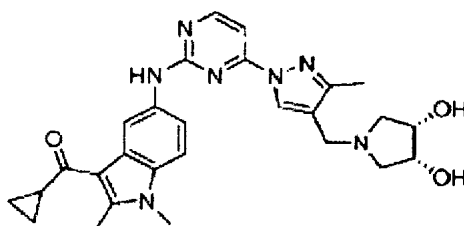


30 MS (ESI) m/z 496 [M+H]⁺
(3R,5S)-1-((1-(2-(3-Cloro-2-metil-1-propil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)-5-(hidroximetil)pirrolidina-3-ol; Compuesto 260



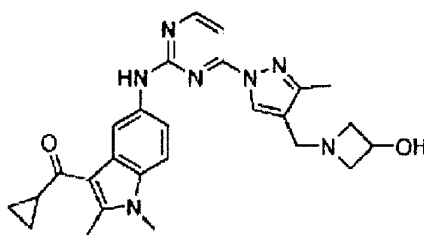
MS (ESI) m/z 510 [M+H]⁺

- 5 Ciclopropil(5-(4-(4-((cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 261



10 MS (ESI) m/z 502 [M+H]⁺

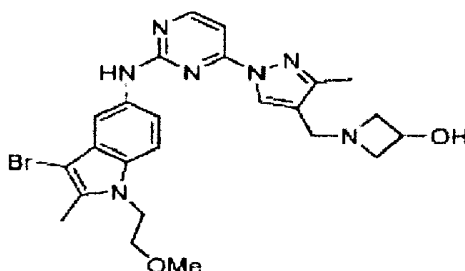
Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona; Compuesto 262



15

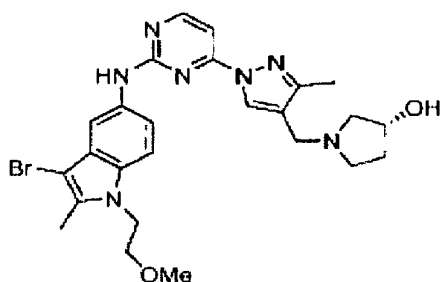
MS (ESI) m/z All [M+H]⁺

- 20 1-((1-(2-(3-Bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)azetidin-3-ol; Compuesto 263



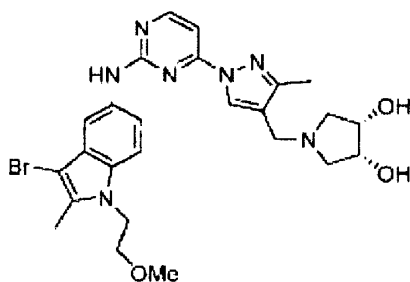
25 MS (ESI) m/z 526.1 [M+H]⁺; ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.49 (s, J = 5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.34 (t, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.60 (t, 2H), 3.45 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.96 (d, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).

30 (R)-1-((1-(2-(3-Bromo-1-(2-metoxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 264



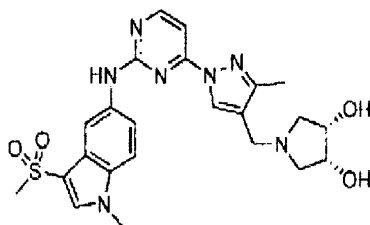
MS (ESI) m/z 540 [M+H]⁺

- 5 cis-1-((1-(2-(3-Bromo-1-(2-metoxietil)-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-diol; Compuesto 265



- 10 MS (ESI) m/z 556 [M+H]⁺

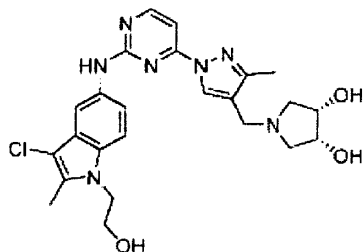
cis-1-((3-Metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonyl)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metilico)pirrolidina-3,4-diol; Compuesto 266



15

MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺

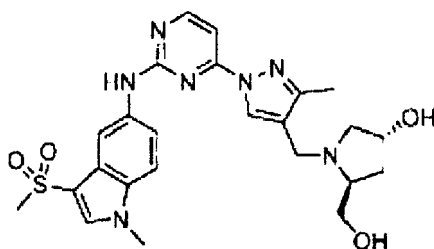
- 20 cis-1-((1-(2-(3-Cloro-1-(2-hidroxietil)-2-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3,4-diol; Compuesto 267



25

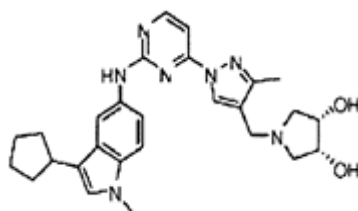
MS (ESI) m/z 498 [M+H]⁺

(3R,5S)-5-(Hidroximetil)-1-((3-metil-1-(2-(1-metil-3-(metilsulfonyl)-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidin-3-ol; Compuesto 268



MS (ESI) m/z 512 [M+H]⁺

- 5 cis-1-((1-(2-(3-ciclopentil-1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)metil)pirrolidina-3,4-diol;
Compuesto 269



10 MS (ESI) m/z 488 [M+H]⁺

ENSAYOS BIOLÓGICOS

1. Ensayo de inhibición de la quinasa

- 15 Los compuestos de la presente invención se ensayaron para medir su capacidad para inhibir un panel de quinasa que incluye, pero no se limita a, tirosina quinasa de bazo (SYK) y receptor de dominio de inserción de quinasa (KDR, también conocido como receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 2, VEGFR2).
- 20 La tirosina quinasa del bazo (SYK) es un miembro de la familia SYK de tirosina quinasas que son tirosina quinasas citoplásmicas no receptoras que comparten un dominio SH2 dual característico separado por un dominio enlazador. SYK juega un papel en la transmisión de señales de una variedad de receptores de superficie celular, incluyendo CD74, Receptor de Fc e integrinas. La función anormal de SYK ha sido implicada en instancias de neoplasias hematopoyéticas. Se sabe que varios virus transformantes, como el virus de Epstein Barr, el virus de la leucemia bovina y el virus del tumor mamario de ratón, contienen "motores de activación de tirosina inmunorreceptora" (ITAM) que conducen a la activación de SYK.

- 30 El KDR (receptor de dominio de inserción de quinasa, conocido como receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular, VEGFR2, CD309 o Flk1) es una tirosina quinasa receptora de tipo III para el factor de crecimiento endotelial vascular. Desempeña un papel esencial en la regulación de la angiogénesis, el desarrollo vascular, la permeabilidad vascular y la hematopoyesis embrionaria. Y también promueve la proliferación, la supervivencia, la migración y la diferenciación de las células endoteliales y promueve la reorganización del citoesqueleto de actina.

- 35 Su mala regulación o disregulación juega un papel principal en la angiogénesis tumoral.

MÉTODOS

Inhibición de SYK enzimática y actividad de KDR quinasa

- 40 Los compuestos de la invención se diluyeron inicialmente a 10 mM en 100% DMSO (CALBIOCHEM™) para el almacenamiento y se convierte en una solución regulador de quinasa para crear una concentración de compuesto que varía entre 1 uM y 10 uM. Se dispensaron diluciones en serie de los compuestos de la invención en una placa de 96 pozos (GREINER BIOSCIENCES™) a 6 µL cada uno. Se diluyeron SYK humano de longitud completa purificada y KDR (CARNA BIOSCIENCES™) en regulador de quinasa y se añadieron a las soluciones de compuesto y se preincubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se añadió ATP (TEKNOVA™) de Km (15 uM) y solución de sustrato (sustratos de fabricación sugeridos de PerkinElmer™, por ejemplo, péptido Ulight™-TK para SYK y Ulight™-JAK1 para KDR (PERKINELMER™)) (12 µl cada uno) a los pozos que contienen la solución del compuesto y la enzima. La mezcla de reacción se incubó durante 1 hora. Después de la incubación, se añadió la solución de detención preparada con EDTA, agua y regulador de detección de Lance (PERKINELMER™) (12 µl, cada uno) para detener la fosforilación. Tras la adición de la solución de detención y 5 minutos de agitación, se añadió la solución de detección que contenía el anticuerpo marcado con europio (sustratos de fabricación sugeridos

de PerkinElmer™, por ejemplo, PT66 para SYK y KDR), agua y regulador de detección de Lance (12 µL cada uno) a la mezcla de reacción y se incubaron de nuevo durante 50 minutos. La fosforilación del sustrato fue una función de la emisión a 665 nm medida después de la adición de la solución de detección y 50 minutos de incubación.

5 RESULTADOS

Los compuestos de Fórmula (I) exhibieron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en el presente documento, una forma de describir la potencia de la actividad inhibidora (nM) es un valor de actividad inhibidora al 50% (IC₅₀). El compuesto de referencia, R406 (forma activa de R788, Rigel Pharmaceutical Inc.) se usó para SYK para evaluar la actividad inhibidora de los compuestos de Fórmula (I). El compuesto de referencia, estaurosporina, inhibidor de panquinasa se usó para KDR para juzgar la selectividad y la actividad inhibidora de los compuestos de Fórmula (I).

Por ejemplo, el Compuesto No. 52 de Fórmula (I), concretamente, 1-((4-metil-1-(2-(1-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-1H-pirrol-3-il) metil)azetidín-3-ol, se describió en la presentación previa No. PCT/US2010/056583. Su IC₅₀ frente a SYK y KDR es de 190 nM y 1.688 nM, respectivamente, mientras que IC₅₀S de R406 frente a dos quinasas son 88 nM y 22 nM, respectivamente. La invención anterior (Compuesto No. 52) mostró potencia compatible y mejor selectividad que el compuesto de referencia R406. Algunos de los compuestos en esta presente invención son superiores al compuesto de referencia y otros en la invención anterior. Por ejemplo, Compuesto No. 152, 1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona mostró 1.3 nM IC₅₀ frente a las SYK quinasas. Mostró una mejor selectividad y potencia que R406 y el Compuesto No 52.

En la siguiente Tabla, los compuestos No. 141, 152, 160, 161, 163, 173, 176, 180, 182, 189, 231, 235, 240, 251, 254, 255 y 258 no entran dentro del alcance de la presente invención.

Compuesto No.	SYK (IC ₅₀ nM)	KDR (IC ₅₀ nM)	Relación de KDR a SYK
Estaurosporina	2.6	5.9	2.3
R406	87.8	22	0.3
52	190.4	1688	8.9
141	1.0	192	192.0
144	1.8	357	198.0
152	1.3	345.6	265.8
160	15.2	1872	123.2
161	11.1	1117	100.6
163	12.6	1913	151.8
173	24.3	3895	160.3
176	1.0	1000	1000
180	2.1	290	138
182	1.5	150	100
189	1	1000	1000
190	0.1	483	4830
198	0.1	502	5020
201	1.3	581	447
231	1.3	9458	728
235	6.6	8372	1268
240	17.5	2109	121
251	0.6	731	1218
254	10	4272	427

Compuesto No.	SYK (IC ₅₀ nM)	KDR (IC ₅₀ nM)	Relación de KDR a SYK
255	0.7	647	924
258	1.2	486	405

La presente invención muestra una mejor potencia y una mejor selectividad que los compuestos de referencia y el Compuesto No. 52.

5 2. Ensayo de liberación del factor de necrosis tumoral (TNF)- α :

MÉTODOS

10 Para el ensayo de liberación de TNF- α dependiente de SYK (es decir, mediante estimulación de IgG), se obtuvieron células THP-1 derivadas de células monocíticas humanas de la American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). Esta línea celular se mantuvo con un medio del Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (GIBCO) que contenía un 10% de suero bovino fetal (FBS; GIBCO) y una solución 0.05 mM de 2-mercaptoetanol. Las células THP-1 se sembraron a 1×10^5 células/100 μ L/pozo en IgG humana (placa de cultivo de 96 pozos recubierta con 10 ng/pozo, INVITROGEN) y luego se añadió el compuesto diluido en serie. Después de un período de incubación de 15 18 horas a 37°C, se recogieron los sobrenadantes para la determinación del nivel de TNF- α por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), y las células restantes se sometieron a un ensayo de MTT (sal de tetrazolio amarilla) para determinar los efectos citotóxicos del compuesto. El valor IC₅₀ del compuesto de ensayo se calculó en Gradpad Prism 5 a menos que se especifique lo contrario.

20 Para el ensayo de liberación de TNF- α SYK-independiente, las células THP-1 se sembraron a 1×10^5 células/100 μ L/pozo en una placa de cultivo de 96 pozos, y se añadió solución de compuesto diluida en serie después de la estimulación con lipopolisacáridos. Después de un período de incubación de 18 horas a 37°C, se recogieron los sobrenadantes para la determinación del nivel de TNF- α por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), y las células restantes se sometieron a un ensayo de MTT (sal de tetrazolio amarilla) para determinar los efectos 25 citotóxicos del compuesto. El valor IC₅₀ del compuesto de ensayo se calculó en Gradpad Prism 5 a menos que se especifique lo contrario.

RESULTADOS

30 Los compuestos de Fórmula (I) exhibieron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en el presente documento, el control usado sin la presencia de un inhibidor indica la inhibición de la liberación de TNF- α en la IC₅₀.

35 La mayoría de los compuestos de Fórmula (I) exhibieron una inhibición más fuerte que el control R406 de una manera dependiente de SYK (por ejemplo, estimulación con IgG). Específicamente, el Compuesto No. 144 exhibió una inhibición más fuerte que R406, un inhibidor de quinasa ampliamente conocido, en el ensayo de liberación de TNF- α dependiente de SYK (es decir, liberación estimulada por IgG). Además, el Compuesto No. 144 no mostró inhibición en la producción de TNF- α estimulada por LPS, vía independiente de SYK, sugiriendo que inhibía la actividad de la quinasa de SYK dando como resultado la producción de TNF- α de manera dependiente de SYK. Los 40 datos de inhibición (valor IC₅₀) de los compuestos representativos de Fórmula (I) se muestran en la Tabla 3.

En la siguiente Tabla, los compuestos No. 141, 160, 161, 176, 180, 189, 251, 254, 255 y 258 no entran dentro del alcance de la presente invención.

Compuesto no.	Estimulación IgG (IC ₅₀ nM).	Estimulación LPS (IC ₅₀ nM)
Dexametasona	n.d.	431
R406	171	n.d.
52	94	n.d.
141	25	>1000
144	13	1143
151	20	>1000
160	91	934
161	50	1640
176	1090	n.d.

Compuesto no.	Estimulación IgG (IC ₅₀ nM).	Estimulación LPS (IC ₅₀ nM)
180	21	n.d.
189	42	2801
190	23	n.d.
251	79	n.d.
254	27	n.d.
255	52	n.d.
258	114	n.d.

n. d. No determinada. La estimulación IgG representa la vía dependiente de SYK y la estimulación de LPS la vía independiente de SYK.

3. Artritis inducida por colágeno (cia): modelos de eficacia preclínica

5 El modelo de ratón de CIA fue inducido en ratones DBA/1J (Japón Charles River Breeding Laboratories, Kanagawa, Japón) con 5 a 6 semanas de edad. Los animales se mantuvieron a una temperatura de 20±5°C y una humedad relativa de 40-60%.

10 Se emulsionó colágeno bovino tipo II (CII, 2 mg/ml disuelto en ácido acético 0.05 M, Chondrex, Redmond, WA) en volúmenes iguales de adyuvante completo de Freund (4 mg/ml de cepa H37Ra de Mycobacterium tuberculosis, Chondrex, Redmond, WA). El día 0, se inmunizaron ratones por vía intradérmica en la base de la cola con 100 µg de colágeno bovino de tipo II emulsionado en adyuvante completo de Freund. El día 21, todos los ratones recibieron un refuerzo con una inyección intraperitoneal de 100 µg de colágeno de tipo II.

15 MÉTODO: ADMINISTRACIÓN ORAL DEL COMPUESTO

Se usaron los compuestos 141, 144, 160, 161 y R788 (referencia, profármaco R406) para este experimento. Estos compuestos se disolvieron en hidroxipropil-beta-ciclodextrina al 20% y se filtraron con un filtro de membrana de 0.25 µM. Todas las sustancias de prueba se administraron una vez al día a 30 mg/kg/día mediante sonda oral durante 3 semanas.

20 Método: Puntuación macroscópica de ratones CIA

25 El inicio gradual de la artritis generalmente comienza aproximadamente 3 semanas después de la inmunización inicial. La progresión de la CIA se evaluó mediante la puntuación macroscópica de las patas a intervalos de 3 días. El edema y la hinchazón de cada pata se puntuaron visualmente como se describió anteriormente, utilizando una escala de 0-4, donde 0 = ninguna anomalía visible, 1 = enrojecimiento leve o hinchazón de la muñeca o hasta tres dígitos inflamados, 2 = más de tres dígitos inflamados o enrojecimiento moderado e hinchazón del tobillo o la muñeca, 3 = inflamación severa del tobillo y la muñeca, 4 = inflamación extensa del tobillo y la muñeca, incluidos todos los dígitos. Por lo tanto, se calculó el puntaje de cada ratón para las cuatro extremidades (puntuación total máxima de 16 para cada ratón) (Courtenay JS, Dallman MJ, Dayan AD, et al., Immunisation against heterologous type II collagen induces arthritis in mice, Nature, 1980, 283, 666-668)

30 Se consideró que la artritis estaba presente si el puntaje era >2. La puntuación ciega fue realizada por cuatro observadores independientes. En este estudio, los datos se calcularon siguiendo la ecuación.

35
$$\text{Actividad antiartrítica (\%)} = \left\{ \frac{\text{Puntuación artrítica del grupo del compuesto de prueba}}{\text{Puntuación artrítica del grupo tratado con vehículo}} \times 100 \right.$$

40 RESULTADOS

Los compuestos de Fórmula (I) exhibieron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en este documento, el control usado sin la presencia de un inhibidor indica el índice CIA.

45 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) exhibieron una inhibición más fuerte que el control de R788. Específicamente, el Compuesto No. 141 y el Compuesto No. 144 de la presente invención exhibieron una inhibición más fuerte en el fenotipo de artritis indicada por CIA que aquellos exhibidos por R788.

RESULTADOS

Los compuestos de Fórmula (I) exhibieron propiedades farmacológicas útiles. Como se usa en este documento, el control usado sin la presencia de un inhibidor indica el índice CIA.

En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula (I) exhibieron una inhibición más fuerte que el control de R788. Específicamente, el Compuesto No. 141 y el Compuesto No. 144 de la presente invención exhibieron una inhibición más fuerte en el fenotipo de artritis indicada por CIA que aquellos exhibidos por R788.

Tabla 4. Índice de CIA por los compuestos representativos de Fórmula (I)

Días	Vehículo	Compuesto No. 141	Compuesto No. 144	Compuesto No. 160	Compuesto No.161	R788
6	100±5.6	40.6±11.1	29.4±6.8	42.0±10.4	52.3±12.2	41.9±7.5
9	100±2.5	34.4±8.5	44.8±9.1	58.4±6.3	48.9±11.1	49.6±9.4
12	100±3.4	33.6±6.9	44.2±4.5	63.8±7.8	58.9±6.9	68.3±8.6
15	100±10.1	38.0±8.1	47.3±7.6	58.2±9.8	67.6±8.4	74.1±7.1
18	100±6.1	42.5±5.7	52.9±8.1	70.7±6.9	76.3±9.7	79.4±10.7
21	100±7.4	45.4±3.9	57.6±6.5	74.7±7.4	80.6±9.1	80.1±6.7

Las divulgaciones de todas y cada una de las patentes, solicitudes de patente y publicaciones citadas en este documento se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente en realizaciones de la misma, los expertos en la técnica entenderán que pueden realizarse diversos cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

- 5 Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-1-il)metanona;
2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 10 1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)(morfolino)metanona;
- 15 (5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)(pirrolidin-1-il)metanona;
Ciclopropil(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona
- 20 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)indolina-1-3-il)etanona;
(R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 25 (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-((3-hidroxi-piperidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 30 (1-(2-(1-ciclopropil-3-metil-1H-indol-5-ilamino)pirimidin-4-il)-3-metil-1H-pirazol-4-il)(3-hidroxiacetidin-1-il)metanona
1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 35 (R)-1-(5-(4-(4-((3-hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
1-(5-(4-(4-((3-Hidroxiacetidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 40 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona;
(R)-2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-((3-Hidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 45 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2,2-trifluoroetanona;
- 50 2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
2,2,2-trifluoro-1-(5-(4-(4-(((2S,4R)-4-hidroxi-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 55 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 60 Ciclopropil(5-(4-(4-((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)metanona;
- 65 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;

- Ciclopropil(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il) metanona;
- 5 (R)-ciclopropilo(5-(4-(4-(((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- 10 (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)etanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- 15 2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,1,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2,2-difluoroetanona;
- 20 (R)-2,2-difluoro-1-(5-(4-(4-(3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)etanona;
- 25 Ciclopropil(1-ciclopropil-5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-(((3-hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il)metanona;
- 30 (R)-ciclopropilo(1-ciclopropil-5-(4-(4-(((3-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1H-indol-3-il) metanona;
- 1-(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 35 1-(5-(4-(4-(((3S,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 40 (R)-1-(5-(4-(4-(((3-Hidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil)-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 1-(5-(4-(4-(((3S,4R)-3-Hidroxi-4-metoxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1-metil-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ona;
- 45 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3R,4S)-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona;
- 50 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona;
- Ciclopropil(5-(4-(4-(((cis-3,4-dihidroxipirrolidin-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il)metanona;
- 55 Ciclopropil(5-(4-(4-(((3-hidroxiazetidín-1-il)metil)-3-metil-1H-pirazol-1-il)pirimidin-2-ilamino)-1,2-dimetil-1H-indol-3-il) metanona;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 60 2. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.
3. Una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en lupus eritematoso sistémico (LES), lupus discoide (cutáneo), asma y artritis reumatoide.
- 65

4. La cantidad efectiva del compuesto de la reivindicación 1 para el uso de la reivindicación 3, en donde dicho compuesto se administra solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales o en donde dicho compuesto se administra por administración intravenosa, administración subcutánea, inhalación, administración oral, administración rectal, administración parenteral, administración intravítrea, administración intramuscular, administración intranasal, administración dérmica, administración tópica, administración óptica, administración oftálmica, administración bucal, administración traqueal, administración bronquial o administración sublingual.
5. Una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de linfomas no Hodgkin, en donde los linfomas no Hodgkin se seleccionan del grupo que consiste en linfoma folicular (LF), linfoma de células del manto, linfoma de células capsulares, linfoma difuso de células B grandes, linfoma de células T y linfoma linfocítico crónico.