

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 925 698**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2017 PCT/GB2017/051077**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.10.2017 WO17178845**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2017 E 17719688 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2022 EP 3442535**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos como inhibidores de la quinasa RET**

30 Prioridad:

15.04.2016 GB 201606635

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

19.10.2022

73 Titular/es:

**CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED
 (100.0%)
 2 Redman Place
 London E20 1JQ, GB**

72 Inventor/es:

**JORDAN, ALLAN;
 NEWTON, REBECCA;
 WASZKOWYCZ, BOHDAN;
 SUTTON, JONATHAN, MARK;
 HYND, GEORGE;
 PAOLETTA, SILVIA y
 FORDYCE, EUAN ALEXANDER FRASER**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 925 698 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 heterocíclicos como inhibidores de la quinasa RET

5 Introducción

La presente invención se refiere a determinados compuestos que funcionan como inhibidores de la actividad de la enzima quinasa RET (reorganizada durante la transfección). La presente invención también se refiere a procesos para la preparación de estos compuestos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden y a su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos, tales como el cáncer, así como a otras enfermedades o afecciones en las que está implicada la actividad de la quinasa RET.

Antecedentes de la invención

15 El cáncer está causado por la proliferación celular descontrolada y no regulada. Precisamente lo que hace que una célula se vuelva maligna y prolifere de manera descontrolada y no regulada ha sido el foco de una intensa investigación durante las últimas décadas. Esta investigación ha llevado a la identificación de una serie de dianas moleculares asociadas con vías metabólicas clave que se conoce que están asociadas con la malignidad.

20 RET (reorganizada durante la transfección) es un receptor tirosina quinasa (RTK) que forma parte de un complejo de receptor macromolecular que contiene el receptor RET dimerizado, dos correceptores y un ligando unido. La familia de ligandos del factor neurtrófico derivado de la glía (GDNF) se une a RET en asociación con uno de los cuatro receptores α (GFR α) de la familia de GDNF anclados al glicosilfosfatidilinositol (GPI). La unión del ligando al correspondiente correceptor GFR α desencadena la dimerización de RET seguida de la transfosforilación de cascadas de señalización intracelular. Estas redes de señalización corrientes abajo juegan un papel clave en la regulación de la supervivencia, diferenciación, proliferación, migración y quimiotaxis celular.

30 Se han identificado mutaciones activadoras en RET en formas familiares y esporádicas de carcinomas medulares de tiroides (MTC) (Santoro y Carlomagno 2006; Schulmberger y otros, 2008; Wells y Santoro 2009) y se correlacionan con la progresión agresiva de la enfermedad (Elisei y otros, 2008). Se ha observado un beneficio clínico en pacientes con MTC mediante el uso del inhibidor de VEGFR2/EGFR de molécula pequeña vandetanib (Wells y otros, 2011) que se ha aprobado recientemente por la FDA y EMEA. La inhibición de RET es una farmacología secundaria de este agente, que también se dirige al VEGFR2 (receptor del factor de crecimiento endotelial vascular, también conocido como receptor del dominio de inserción de la quinasa KDR) y al EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). Se considera que el beneficio clínico en MTC se debe a la inhibición de RET, pero desafortunadamente se acompaña de efectos secundarios significativos (erupción cutánea, hipertensión, diarrea) debido a la inhibición del EGFR y/o VEGFR. Además, vandetanib también exhibe una actividad fuera de la diana frente a hERG. En conjunto, todas estas actividades farmacológicas no deseadas pueden comprometer su uso en MTC avanzado y también su extrapolación a escenarios clínicos anteriores (por ejemplo, adyuvante).

40 Además, varias publicaciones recientes (Ju y otros, 2012; Lipson y otros, 2012; Kohno y otros, 2012; Wang y otros, 2012; Chao y otros, 2012) describen diversas translocaciones de fusión RET (por ejemplo, *KIF5B-RET* y *CCDC6-RET*) presentes en aproximadamente el 1 % de las muestras de pacientes con NSCLC (carcinoma pulmonar de células no pequeñas), lo que puede ofrecer un segmento de enfermedad alternativo importante en el que un inhibidor de RET específico ofrecería un beneficio clínico. El documento WO2015/079251 describe compuestos de quinazolina que funcionan como inhibidores de la actividad de la quinasa RET. El documento WO2010/064875 describe derivados de indazol y composiciones farmacéuticas para la prevención o tratamiento de enfermedades proliferativas, que los contienen como ingrediente activo. El documento WO2013/077921 describe compuestos terapéuticos y métodos de uso de los mismos para el tratamiento de cánceres. El documento WO2012/151562 describe métodos y composiciones farmacéuticas para tratar trastornos proliferativos.

55 Por lo tanto, existe un requisito para el desarrollo de inhibidores más selectivos de RET, en particular inhibidores que muestren menos inhibición de KDR. Se prevé que estos inhibidores más selectivos producirán los beneficios terapéuticos deseados asociados con la inhibición de RET sin los efectos secundarios asociados con la inhibición significativa de KDR. Dichos inhibidores ofrecerán el potencial de una mejor terapia para cánceres como el MTC y el NSCLC y ampliarán el alcance del uso clínico de los inhibidores de RET en escenarios de enfermedades tempranas.

60 Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar inhibidores adicionales de la actividad de la enzima quinasa RET.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de la actividad enzimática de la quinasa RET que muestren una mayor selectividad para la inhibición de la quinasa RET en relación con la inhibición de KDR.

65

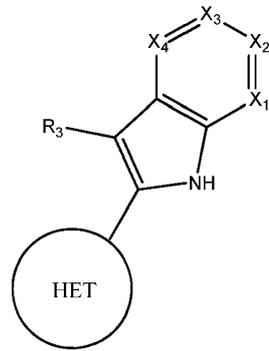
Resumen de la invención

De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene la fórmula estructural (Id) que se muestra a continuación:

5

10

15



(Id)

en donde:

20

HET se selecciona de uno de los siguientes:

25

30

35

40

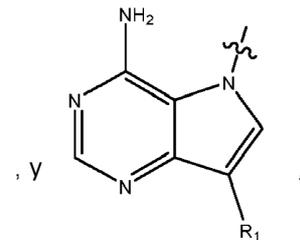
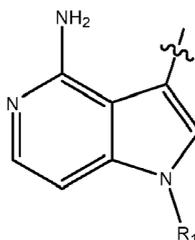
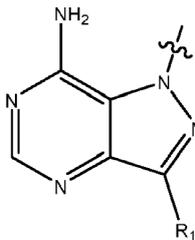
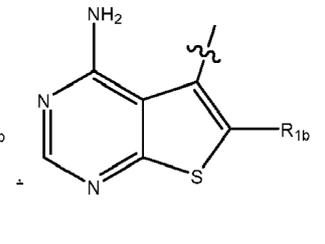
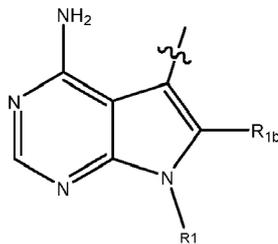
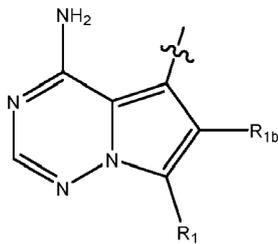
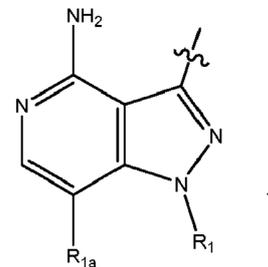
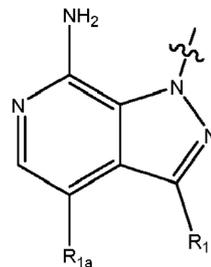
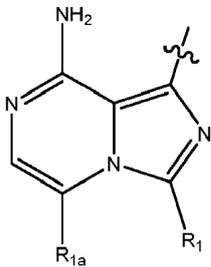
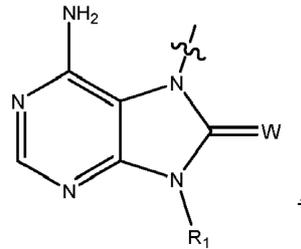
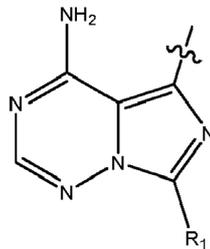
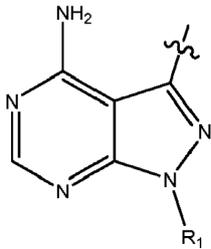
45

50

55

60

65



en donde



R₃ se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, alquínilo (2-4C), NR_iR_m, OR_i, C(O)R_i, C(O)OR_i, OC(O)R_i, C(O)N(R_m)R_i, N(R_m)C(O)R_i, y (CH₂)_yNR_iR_m donde y es 1, 2 o 3; en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) y halo; y en donde R_i and R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-4C).

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de uno cualquiera de los siguientes:

- 10 1-(terc-Butil)-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1H-Indol-2-il)-1-(1-metilsulfonyl-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(1-metilsulfonyl-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-(trans-4-(4-Amino-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;
 15 3-(1H-Indol-2-il)-1-(trans-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(trans-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-[4-[trans-4-Amino-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
 1-terc-Butil-3-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-{3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; 3-(1H-indol-2-il)-1-(propan-
 20 2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 5-(1H-Indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
 3-(6-Bromo-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 3-(6-Bromo-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;
 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-carbonitrilo;
 (2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)metanol;
 1-(terc-Butil)-3-(6-cloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 30 7-Isopropil-5-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-(1-Metanosulfonylpiperidin-4-il)-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(1-metanosulfonylpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(3,6-dicloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-{3-cloro-6-[(metilamino)metil]-1H-indol-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 35 1-terc-Butil-3-{3-cloro-6-(metoximetil)-1H-indol-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-[cis-4-(4-Amino-3-{1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-
 butilo;
 (trans-4-(4-Amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-
 butilo;
 40 N-[cis-4-(4-Amino-3-{3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de
 terc-butilo;
 N-[trans-4-(4-Amino-3-{3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de
 terc-butilo;
 1-Metil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 1-Isopropil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 3-(3-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-(trans-4-(4-Amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
 50 il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;
 1-Isopropil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 Diclorhidrato de 1-(cis-4-aminociclohexil)-3-(3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 1-Ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 55 3-[4-Amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
 1-Ciclohexil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-Ciclobutil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-Etil-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-7-isopropil-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 60 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-etil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-(1H-Indol-2-il)-7-isopropil-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-isopropil-pirrol[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Bromo-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(terc-Butil)-3-(5-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 1-(terc-Butil)-3-(3,5-dicloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)propan-2-ol;

- N-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-il)metanosulfonamida;
 1-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-il)-3-metilurea;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina;
 4-((4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)benzocitrilo;
 1-(Azetidín-3-il)-3-(3-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(sec-Butil)-3-(3-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; 3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclobutil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-[trans-4-[4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
 3-[4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
 1-terc-Butil-3-(6-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(terc-Butil)-3-(3-cloro-6-((dimetilamino)metil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-Cloro-1-isopropil-3-(1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(5-fluoro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(4-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(terc-Butil)-3-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-neopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-propil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(3-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(5-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-pirrolol[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo;
 1-terc-Butil-3-(3,4-dicloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; y
 2-(4-Amino-1-terc-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-carbonitrilo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en el presente documento, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En el presente documento se describe además un método para inhibir la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

En el presente documento se describe además un método para inhibir selectivamente la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), sobre la actividad de la enzima KDR *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

En el presente documento se describe además un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

En el presente documento se describe además un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la quinasa RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato

farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

5 En el presente documento se describe además un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

10 En el presente documento se describe además un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para usar en terapia.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en el presente documento, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para usar en el tratamiento de una afección proliferativa.

25 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento, para usar en el tratamiento del cáncer. En una modalidad particular, el cáncer es cáncer humano.

En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para usar en la inhibición de la actividad de la enzima quinasa RET o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}).

30 En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para usar en la inhibición selectiva de la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), con relación a la actividad de la enzima KDR.

35 En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la quinasa RET o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}).

40 En el presente documento se describe además el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

45 Convenientemente, el trastorno proliferativo es cáncer, convenientemente un cáncer humano (por ejemplo, cáncer de tiroides medular (MTC) o cáncer de pulmón de células no pequeñas).

50 En el presente documento se describe además el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

55 En el presente documento se describe además el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}).

60 En el presente documento se describe además el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la inhibición selectiva de la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), con relación a la actividad de la enzima KDR.

65 En el presente documento se describe además el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la quinasa RET o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}).

En el presente documento se describe además un proceso para preparar un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

5 En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que puede obtenerse o se obtiene, o se obtiene directamente mediante un proceso de preparación de un compuesto como se define en el presente documento.

10 En el presente documento se describen además nuevos productos intermedios como se definen en el presente documento que son adecuados para usar en cualquiera de los métodos de síntesis establecidos en el presente documento.

15 Las características, que incluye las características opcionales, adecuadas y preferentes en relación con un aspecto de la invención, también pueden ser características, que incluyen las características opcionales, adecuadas y preferentes en relación con cualquier otro aspecto de la invención.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

20 A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos usados en la especificación y las reivindicaciones tienen los siguientes significados que se establecen a continuación.

25 Debe apreciarse que las referencias a "tratar" o "tratamiento" incluyen tanto la profilaxis como el alivio de los síntomas establecidos de una afección. Por lo tanto, "tratar" o "tratamiento" de un estado, trastorno o afección incluye: (1) prevenir o retrasar la aparición de síntomas clínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un ser humano que puede estar afligido o predispuesto al estado, trastorno o afección, pero aún no experimenta ni muestra síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección, (2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detener, reducir o retrasar el desarrollo de la enfermedad o una recaída de la misma (en caso de tratamiento de mantenimiento) o al menos uno de los síntomas clínicos o subclínicos, o (3) aliviar o atenuar la enfermedad, es decir, provocar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos.

30 Una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un mamífero para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará en dependencia del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del mamífero que se va a tratar.

35 En esta memoria descriptiva, el término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. Las referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "alquilo (1-6C)" incluye alquilo (1-4C), alquilo (1-3C), propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo, "fenilalquilo (1-6C)" incluye fenilalquilo (1-4C), bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo.

40 El término "(Cm-n)" o "grupo (Cm-n)" usado solo o como prefijo, se refiere a cualquier grupo que tenga m a n átomos de carbono.

45 Un grupo "alquilenilo", "alquenileno" o "alquinileno" es un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo que se coloca entre otros dos grupos químicos y sirve para conectarlos. Así, "alquilenilo (1-6C)" significa un radical hidrocarbonado divalente saturado lineal de uno a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente saturado ramificado de tres a seis átomos de carbono, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, 2-metilpropileno, pentileno y similares.

50 "Alquenileno (2-6C)" significa un radical hidrocarbonado divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un doble enlace, por ejemplo, como en etenileno, 2,4-pentadienileno y similares.

55 "Alquinileno (2-6C)" significa un radical hidrocarbonado divalente lineal de dos a seis átomos de carbono o un radical hidrocarbonado divalente ramificado de tres a seis átomos de carbono, que contiene al menos un triple enlace, por ejemplo, como en etinileno, propinileno y butinileno y similares.

60 "Cicloalquilo (3-8C)" significa un anillo hidrocarbonado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o biciclo[2.2.1]heptilo.

65 "Cicloalquenilo (3-8C)" significa un anillo hidrocarbonado que contiene de 3 a 8 átomos de carbono y al menos un doble enlace, por ejemplo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo o cicloheptenilo, tal como 3-ciclohexen-1-ilo, o ciclooctenilo.

"Cicloalquil (3-8C)-alquileo (1-6C)" significa un grupo cicloalquilo (3-8C) unido covalentemente a un grupo alquileo (1-6C), ambos definidos en el presente documento.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "heterociclilo", "heterocíclico" o "heterociclo" significa un sistema o sistemas de anillos heterocíclicos monocíclicos no aromáticos saturados o parcialmente saturados, fusionados, con puentes o espirobicíclicos. Los anillos heterocíclicos monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a 12 (convenientemente de 3 a 7) átomos del anillo, con 1 a 5 (convenientemente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre en el anillo. Los heterociclos bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos miembros, convenientemente de 7 a 12 átomos miembros, en el anillo. Los anillos heterocíclicos bicíclicos pueden ser sistemas de anillos fusionados, espiro o puenteados. Los ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen éteres cíclicos tales como oxirano, oxetano, tetrahydrofurano, dioxano y éteres cíclicos sustituidos. Los heterociclos que contienen nitrógeno incluyen, por ejemplo, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, tetrahydrotriazino, tetrahydropirazolilo y similares. Los heterociclos que contienen azufre típicos incluyen tetrahydrotienilo, dihidro-1,3-ditio, tetrahydro-2*H*-tiopirano y hexahidrotiepina. Otros heterociclos incluyen dihidro-oxatolilo, tetrahydro-oxazolilo, tetrahydro-oxadiazolilo, tetrahydrodioxazolilo, tetrahydro-oxatiazolilo, hexahydrotriazino, tetrahydrooxazino, morfolino, tiomorfolino, tetrahydropirimidino, dioxolino, octahydrobenzofurano, octahydrobencimidazolilo y octahydrobenzotiazolilo. Para heterociclos que contienen azufre, también se incluyen los heterociclos de azufre oxidado que contienen grupos SO o SO₂. Los ejemplos incluyen las formas sulfóxido y sulfona de tetrahydrotienilo y tiomorfolino tales como 1,1-dióxido de tetrahydrotieno y 1,1-dióxido de tiomorfolino. Un valor adecuado para un grupo heterociclilo que lleva 1 o 2 sustituyentes oxo (=O) o tioxo (=S) es, por ejemplo, 2-oxopirrolidino, 2-tioxopirrolidino, 2-oxoimidazolidino, 2-tioxoimidazolidino, 2-oxopiperidino, 2,5-dioxopirrolidino, 2,5-dioxoimidazolidino o 2,6-dioxopiperidino. Los grupos heterociclilo particulares son heterociclilos monocíclicos saturados de 3 a 7 miembros que contienen 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre, por ejemplo, azetidino, tetrahydrofurano, tetrahydropirano, pirrolidino, morfolino, tetrahydrotienilo, 1,1-dióxido de tetrahydrotieno, tiomorfolino, 1,1-dióxido de tiomorfolino, piperidino, homopiperidino, piperazino u homopiperazino. Como apreciaría el experto en la técnica, cualquier heterociclo se puede unir a otro grupo a través de cualquier átomo adecuado, tal como a través de un átomo de carbono o nitrógeno. Sin embargo, la referencia en el presente documento a piperidino o morfolino se refiere a un anillo de piperidino-1-ilo o morfolino-4-ilo que está unido a través del nitrógeno del anillo.

Por "sistemas de anillos con puente" se entienden los sistemas de anillos en los que dos anillos comparten más de dos átomos, véase, por ejemplo, *Advanced Organic Chemistry*, por Jerry March, 4ta Edición, Wiley Interscience, páginas 131-133, 1992. Los ejemplos de sistemas de anillo heterociclilo con puente incluyen, azabicyclo[2.2.1]heptano, 2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano, aza-bicyclo[2.2.2]octano, aza-bicyclo[3.2.1]octano y quinuclidina.

Por "sistemas de anillos espiro bicíclicos" queremos decir que los dos sistemas de anillos comparten un átomo de carbono espiro común, es decir, el anillo heterocíclico está unido a un anillo carbocíclico o heterocíclico adicional a través de un solo átomo de carbono espiro común. Los ejemplos de sistemas de anillos espiro incluyen 6-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano, 2-azaespiro[3.3]heptano, 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano, 7-oxa-2-azaespiro[3.5]nonano, 6-oxa-2-azaespiro[3.4]octano, 2-oxa-7-azaespiro[3.5]nonano y 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano.

"Heterociclilalquilo(1-6C)" significa un grupo heterociclilo unido covalentemente a un grupo alquileo(1-6C), ambos definidos en el presente documento.

El término "heteroarilo" o "heteroaromático" significa un anillo aromático mono, bi o policíclico que incorpora uno o más (por ejemplo, 1-4, particularmente 1, 2 o 3) heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. El término heteroarilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Los ejemplos de grupos heteroarilo son grupos monocíclicos y bicíclicos que contienen de cinco a doce miembros del anillo, y más habitualmente de cinco a diez miembros del anillo. El grupo heteroarilo puede ser, por ejemplo, un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros o un anillo bicíclico de 9 o 10 miembros, por ejemplo, una estructura bicíclica formada por anillos fusionados de cinco y seis miembros o dos anillos fusionados de seis miembros. Cada anillo puede contener hasta aproximadamente cuatro heteroátomos seleccionados típicamente de nitrógeno, azufre y oxígeno. Normalmente, el anillo heteroarilo contendrá hasta 3 heteroátomos, más habitualmente hasta 2, por ejemplo, un solo heteroátomo. En una modalidad, el anillo heteroarilo contiene al menos un átomo de nitrógeno del anillo. Los átomos de nitrógeno en los anillos heteroarilo pueden ser básicos, como en el caso de un imidazol o piridina, o esencialmente no básicos como en el caso de un nitrógeno indol o pirrol. En general, el número de átomos de nitrógeno básicos presentes en el grupo heteroarilo, que incluyen cualquier grupo amino sustituyente del anillo, será menor de cinco.

Los ejemplos de heteroarilo incluyen furilo, pirrolilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, piridazino, pirimidino, pirazino, 1,3,5-triazeno, benzofurano, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiazolilo, indazolilo, purinilo, benzofurazano, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, cinolinilo, pteridinilo, naftiridinilo, carbazolilo, fenazino, bencisoquinolinilo, piridopirazinilo, tieno[2,3-*b*]furanilo, 2*H*-furo[3,2-*b*]pirano, 5*H*-pirido[2,3-*d*]o-oxazino, 1*H*-pirazolo[4,3-*d*]oxazolilo, 4*H*-imidazo[4,5-*d*]tiazolilo, pirazino[2,3-*d*]piridazino,

imidazo[2,1-b]tiazolilo, imidazo[1,2-b][1,2,4]triazinilo, "Heteroarilo" también cubre sistemas de anillos bicíclicos o policíclicos parcialmente aromáticos en donde al menos un anillo es un anillo aromático y uno o más de los otros anillos es un anillo no aromático, saturado o parcialmente saturado, siempre que al menos un anillo contiene uno o más heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo parcialmente aromáticos incluyen, por ejemplo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, dihidrobenztienilo, dihidrobenzofuranilo, 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxinilo, benzo[1,3]dioxolilo, 2,2-dioxo-1,3-dihidro-2-benzotienilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzofuranilo, indolinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,8-naftiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-b]pirazinilo y 3,4-dihidro-2*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazinilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, grupos pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, furazanilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxatriazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, triazolilo y tetrazolilo.

Los ejemplos de grupos heteroarilo de seis miembros incluyen, pero no se limitan a, piridilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y triazinilo.

Un grupo heteroarilo bicíclico puede ser, por ejemplo, un grupo seleccionado de:

un anillo de benceno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

un anillo de piridina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

un anillo de pirimidina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo pirrol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

un anillo de pirazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de pirazina fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de imidazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de oxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de isoxazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de tiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de isotiazol fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1 o 2 heteroátomos en el anillo;

un anillo de tiofeno fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

un anillo de furano fusionado a un anillo de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo;

un anillo ciclohexilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo; y

un anillo de ciclopentilo fusionado a un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2 o 3 heteroátomos en el anillo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen un anillo de seis miembros fusionado a un anillo de cinco miembros incluyen, pero no se limitan a, benzofuranilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, isobenzofuranilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, indolinilo, isoindolinilo, purinilo (por ejemplo, adeninilo, guaninilo), indazolilo, benzodioxolilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos particulares de grupos heteroarilo bicíclicos que contienen dos anillos de seis miembros fusionados incluyen, pero no se limitan a, grupos quinolinilo, isoquinolinilo, cromanilo, tiocromanilo, cromenilo, isocromenilo, cromanilo, isocromanilo, benzodioxanilo, quinolizínilo, benzoxazinilo, benzodiazinilo, piridopiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo y pteridinilo.

"Heteroarilalquilo (1-6C)" significa un grupo heteroarilo unido covalentemente a un grupo alquileo (1-6C), ambos se definen en el presente documento. Los ejemplos de grupos heteroaralquilo incluyen piridin-3-ilmetilo, 3-(benzofuran-2-il)propilo y similares.

El término "arilo" significa un anillo aromático cíclico o policíclico que tiene de 5 a 12 átomos de carbono. El término arilo incluye tanto especies monovalentes como especies divalentes. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo y similares. En una modalidad particular, un arilo es fenilo.

5 El término "arilalquilo (1-6C)" significa un grupo arilo unido covalentemente a un grupo alquileo (1-6C), ambos se definen en el presente documento. Los ejemplos de grupos aril-alquilo (1-6C) incluyen bencilo, feniletilo y similares.

Esta especificación también hace uso de varios términos compuestos para describir grupos que comprenden más de una funcionalidad. Un experto en la técnica entenderá estos términos. Por ejemplo, heterocicilalquilo (Cm-n) comprende alquilo (Cm-n) sustituido con heterociclilo.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y aquellas que no están sustituidas. El término "en donde un/cualquier grupo CH, CH₂, CH₃ o heteroátomo (es decir, NH) dentro de un grupo R¹ está opcionalmente sustituido" significa convenientemente que uno (cualquiera) de los radicales hidrógeno del grupo R¹ está sustituido con un grupo estipulado pertinente.

Cuando se eligen sustituyentes opcionales de "uno o más" grupos, se entenderá que esta definición incluye que todos los sustituyentes que se eligen entre uno de los grupos especificados o los sustituyentes que se eligen entre dos o más de los grupos especificados.

La frase "compuesto de la invención" significa aquellos compuestos que se divulgan en el presente documento, tanto genérica como específicamente.

Compuestos de la invención

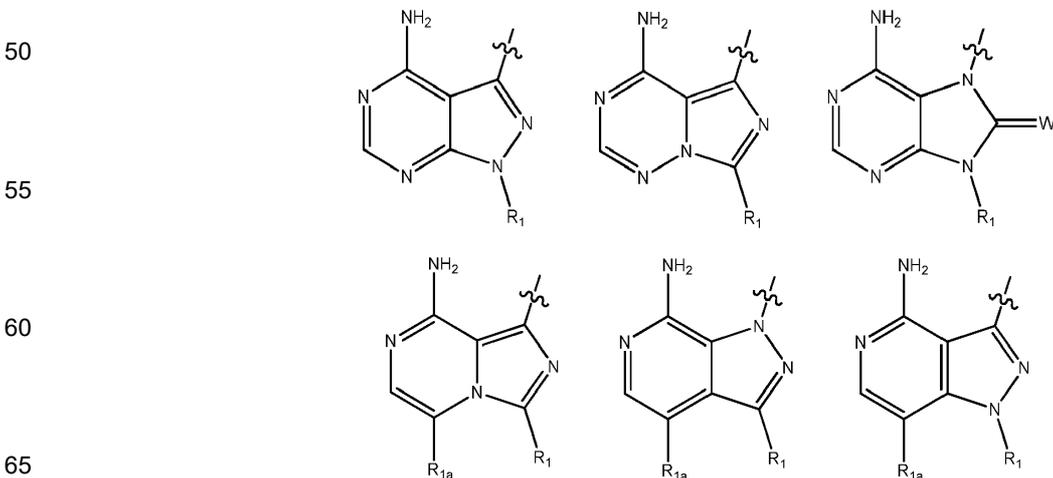
En el presente documento se describen compuestos, o sales, hidratos o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, que tienen la fórmula estructural (I), que se muestra a continuación:

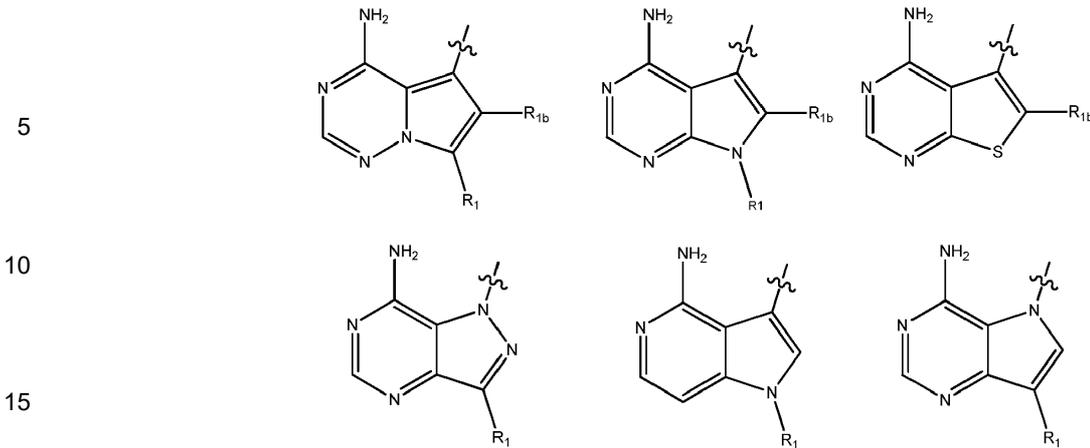


(I)

45 en donde:

HET se selecciona de uno de los siguientes:





en donde

20



denota el punto de unión;

25

R¹ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



en donde:

30

L está ausente o es alquileo (1-5C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

35

Y está ausente o es O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a), o N(R_a)SO₂, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

40

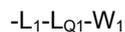
Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterocicilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_pR_c (donde p es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c o (CH₂)_qNR_cR_d (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano o hidroxilo;

45

o

50

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

55

L₁ está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

60

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)N(R_g), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f) o N(R_f)SO₂, en donde R_f y R_g se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C); y

65

W₁ es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterocicilo; en donde W₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterocicilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_i)R_h, N(R_i)C(O)R_h,

$S(O)_rR_h$ (donde r es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_i)R_h$, $N(R_i)SO_2R_h$ o $(CH_2)_sNR_iR_h$ (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) o cicloalquilo (3-6C);

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno de H, alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo o mercapto;

W se selecciona de O, S o NR_{W1} , en donde R_{W1} se selecciona de H o alquilo (1-2C)

a es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2;

X_1 , X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de CH, CR_2 o N;

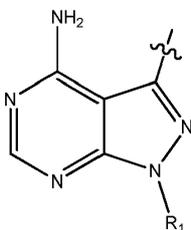
R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heterocicilo, cicloalquilo, alquinilo (2-4C), NR_jR_k , OR_j , $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $OC(O)R_j$, $C(O)N(R_k)R_j$, $N(R_k)C(O)R_j$, $N(R_k)C(O)N(R_j)$, $S(O)_{r1}R_k$ (donde r_1 es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_j)R_k$, $N(R_j)SO_2R_k$ o $(CH_2)_vNR_jR_k$ (donde v es 1, 2 o 3); en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C); y en donde dicho alquilo (1-4C), arilo, heteroarilo, heterocicilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno más sustituyente seleccionados de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, fenilo, alquinilo (2-4C), $NR_{j1}R_{k1}$, OR_{j1} , $C(O)R_{j1}$, $C(O)OR_{j1}$, $OC(O)R_{j1}$, $C(O)N(R_{k1})R_{j1}$, $N(R_{k1})C(O)R_{j1}$, $S(O)_{r2}R_h$ (donde r_2 es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_{j1})R_{k1}$, $N(R_{j1})SO_2R_{k1}$ o $(CH_2)_{v1}NR_{j1}R_{k1}$ (donde v_1 es 1, 2 o 3);

y en donde R_{j1} y R_{k1} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

R_3 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, alquinilo (2-4C), NR_lR_m , OR_l , $C(O)R_l$, $C(O)OR_l$, $OC(O)R_l$, $C(O)N(R_m)R_l$, $N(R_m)C(O)R_l$ o $(CH_2)_yNR_lR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_l and R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);

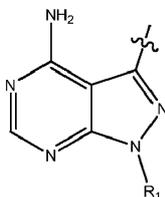
con la condición de que:

i) cuando el entero a es 0, X_1 , X_2 , X_3 y X_4 son CH y HET tiene la fórmula que se muestra a continuación:



R^1 no es isopropilo, ciclobutilo, 2,3-dihidro-1H-inden-2-ilo, 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenilo o 4-piperidinilmetilo; o

ii) R^1 no es isopropilo cuando el número entero a es 0, X_2 es CH, HET tiene la fórmula que se muestra a continuación:



y:

- X_3 es N y X_1 y X_4 son CH;
- X_1 es N, X_3 es $COCH_3$ y X_4 es CH; o
- X_1 es CH, X_3 es $COCH_3$ y X_4 es N;

iii) el compuesto no es 2-[4-amino-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il]-1H-indol-5-ol; y

iv) solo uno de X_1 , X_2 , X_3 o X_4 puede ser N.

En el presente documento se describen además compuestos de la Fórmula I, o sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique de otra manera, cada uno de HET, R_1 , R_{1a} , R_{1b} , W , número entero a , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , R_2 y R_3 y cualquier grupo sustituyente asociado tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en el presente documento o en cualquiera de los párrafos (1) a (65) de aquí en adelante.

Los compuestos particulares de la invención incluyen, por ejemplo, compuestos de la Fórmula Id, o sales, hidratos y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde, a menos que se indique de otra manera, cada uno de HET, R₁, R_{1a}, R_{1b}, W, número entero a X₁, X₂, X₃, X₄, R₂ y R₃ y cualquier grupo sustituyente asociado tiene cualquiera de los significados definidos anteriormente en el presente documento o en cualquiera de los párrafos (1) a (65) de aquí en adelante:

(1) HET se selecciona de uno de los siguientes:

10

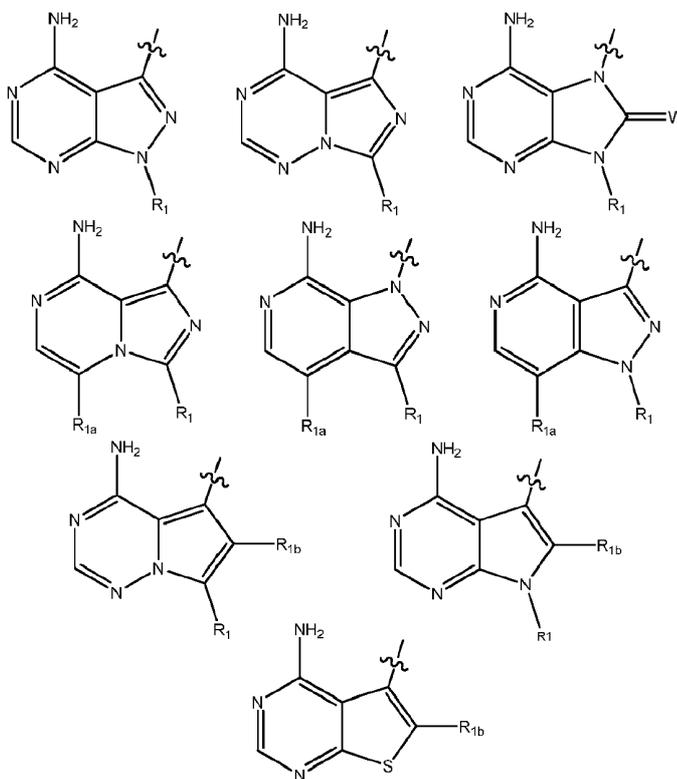
15

20

25

30

35



(2) HET se selecciona de uno de los siguientes:

40

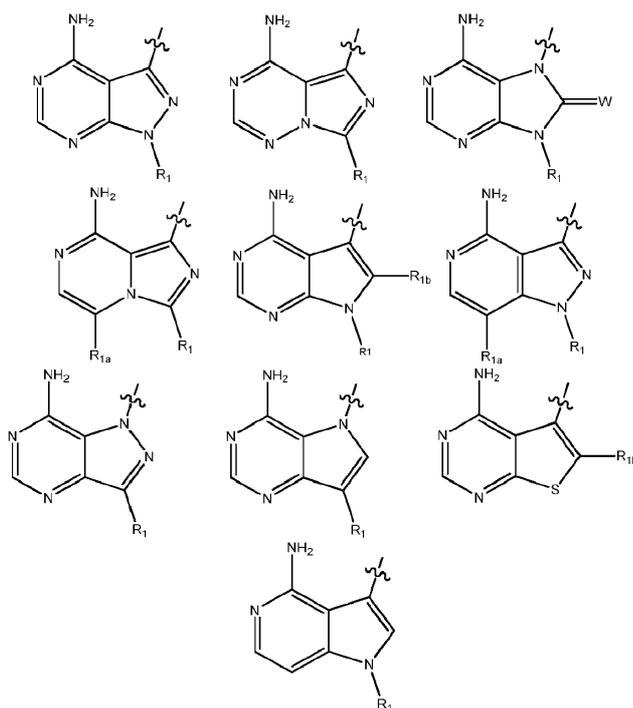
45

50

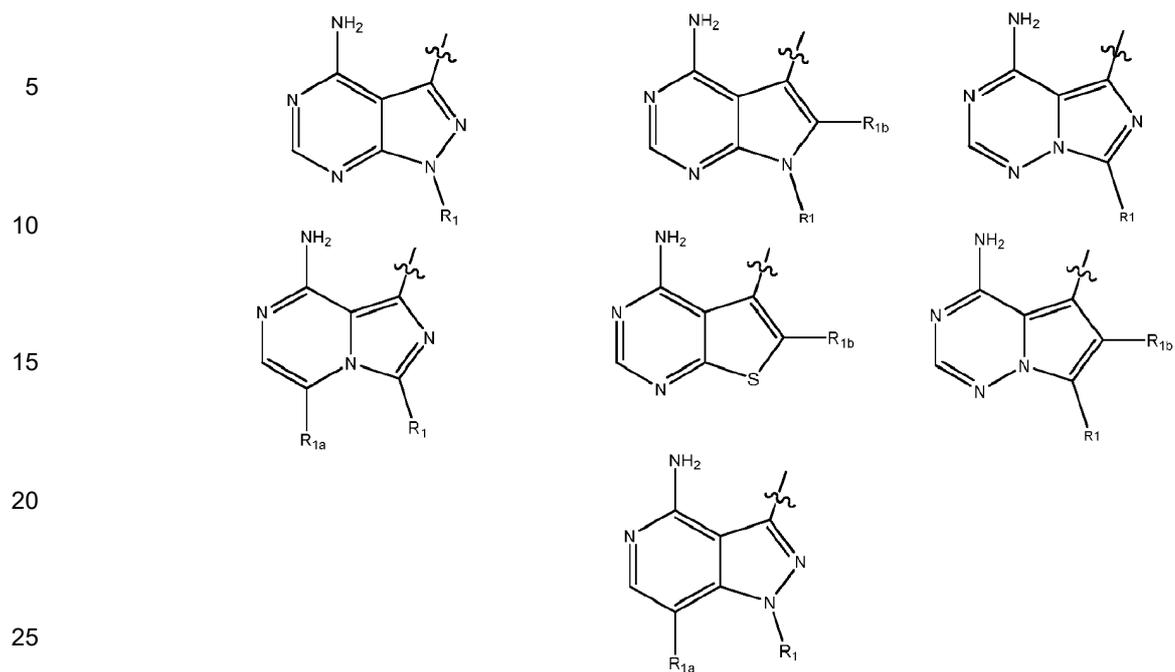
55

60

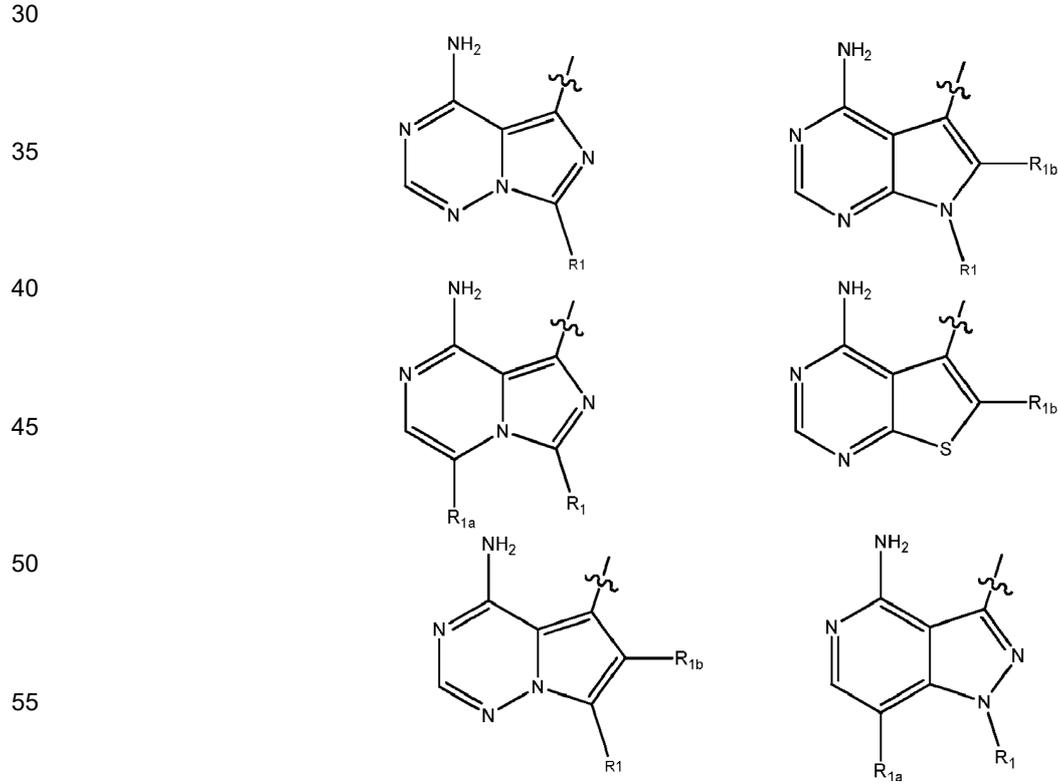
65



(3) HET se selecciona de uno de los siguientes:



(4) HET se selecciona de uno de los siguientes:

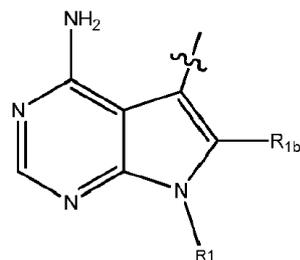
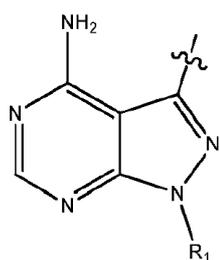


(5) HET se selecciona de uno de los siguientes:

60

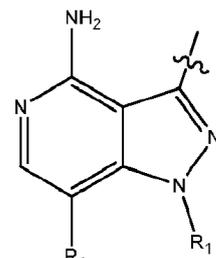
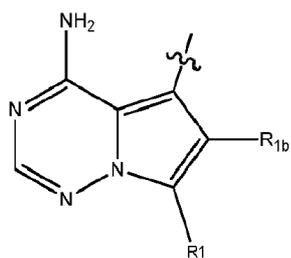
65

5



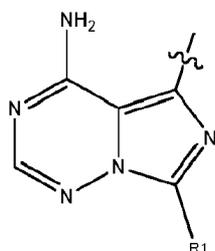
10

15



20

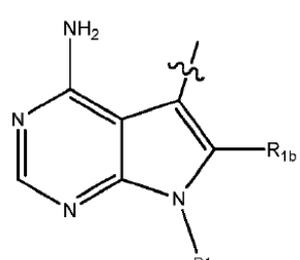
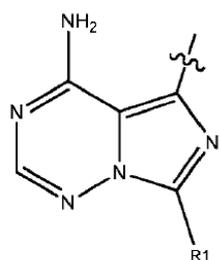
25



30

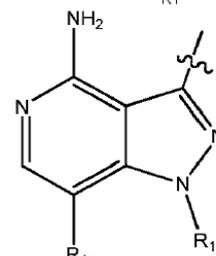
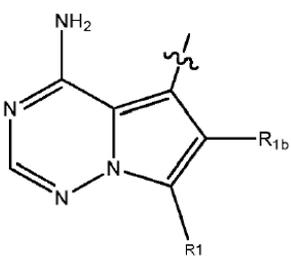
(6) HET se selecciona de uno de los siguientes:

35



40

45

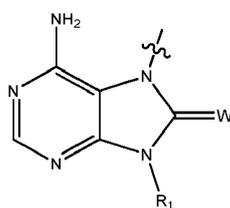
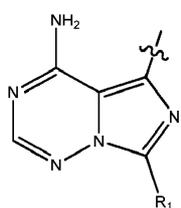
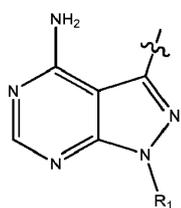


50

55

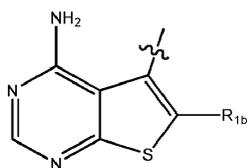
(7) HET se selecciona de uno de los siguientes:

60



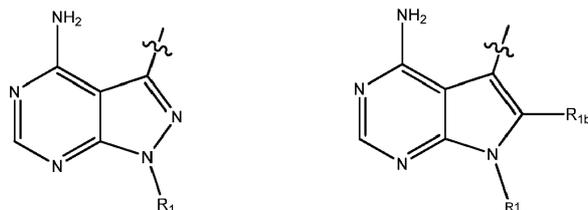
65

5



(8) HET se selecciona de uno de los siguientes:

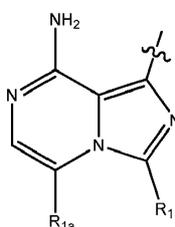
10



15

20

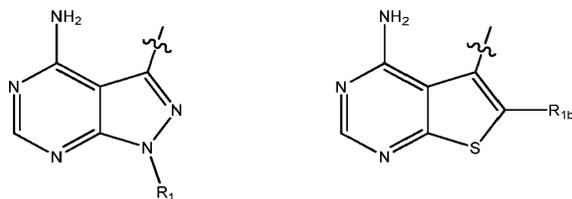
25



(9) HET se selecciona de uno de los siguientes:

30

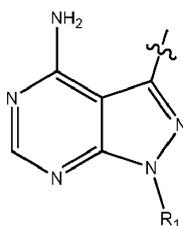
35



40

(10) HET es:

45



50

(11) R¹ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



55

en donde:

L está ausente o es alqueno (1-5C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

60

Y está ausente o es O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), S(O)₂N(R_a) o N(R_a)SO₂, en donde R_a se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

65

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto,

ureido, NR_cR_d , OR_c , C(O)R_c , C(O)OR_c , OC(O)R_c , $\text{C(O)N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)C(O)R}_c$, $\text{S(O)}_p\text{R}_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si(R}_e\text{)(R}_d\text{)R}_c$ o $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_c\text{R}_d$ (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano o hidroxilo

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

L_1 está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es S, SO, SO_2 , $\text{N(R}_f\text{)}$, C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), SO_2 , $\text{S(O)}_2\text{N(R}_f\text{)}$ o N(R_f) SO_2 , en donde R_f se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-2C); y

W_1 es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterociclilo;

en donde W_1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i , OR_h , C(O) R_h , C(O)OR $_h$, C(O)N(R_i) R_h o $(\text{CH}_2)_s\text{NR}_i\text{R}_h$ (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) o cicloalquilo (3-6C);

(12) R_1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



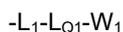
en donde:

L está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

Y está ausente o es O, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a) o N(R_a)C(O), en donde R_a se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d , OR_c , C(O)R_c , C(O)OR_c , OC(O)R_c , $\text{C(O)N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)C(O)R}_c$, $\text{S(O)}_p\text{R}_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N(R}_d\text{)R}_c$, $\text{N(R}_d\text{)SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si(R}_e\text{)(R}_d\text{)R}_c$ o $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_c\text{R}_d$ (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano o hidroxilo

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

L_1 está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es O, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)O, SO_2 , $\text{S(O)}_2\text{N(R}_f\text{)}$ o N(R_f) SO_2 , en donde R_f se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-2C); y

W_1 es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterociclilo;

5 en donde W_1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i , OR_h , $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $C(O)N(R_i)R_h$ o $(CH_2)_sNR_iR_h$ (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) o cicloalquilo (3-6C);

10 (13) R^1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



15 en donde:

L está ausente o es alquileo (1-3C);

20 Y está ausente o es O, $N(R_a)$, $C(O)$, $C(O)O$ o $C(O)N(R_a)$, en donde R_a se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

25 Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_d)R_c$, $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_e)(R_d)R_c$ o $(CH_2)_qNR_cR_d$ (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano o hidroxilo;

30 Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

40 L_1 está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es O, $N(R_f)$, $C(O)$, $C(O)O$, $C(O)N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$ o SO_2 , en donde R_f se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-2C); y

45 W_1 es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterociclilo; en donde W_1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i , OR_h , $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $C(O)N(R_i)R_h$, o $(CH_2)_sNR_iR_h$ (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) o cicloalquilo (3-6C);

50 (14) R_1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



en donde:

L está ausente o es alquileo (1-3C);

60 Y está ausente o es O, $N(R_a)$, $C(O)$, $C(O)O$ o $C(O)N(R_a)$, en donde R_a se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

65 Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$,

$C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_e)(R_d)R_c$ o $(CH_2)_qNR_cR_d$ (donde q es 1 o 2); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, alcoxi (1-4C), amino, ciano o hidroxilo; o

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

L_1 está ausente o es alquileo (1-3C);

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es $N(R_f)$, $N(R_f)C(O)$, $N(R_f)C(O)O$ o SO_2 , en donde R_f se selecciona de hidrógeno o (1-2C)alquilo; y

W_1 es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterocíclico; en donde W_1 está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterocíclico, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i , OR_h , $C(O)R_h$, $C(O)OR_h$, $C(O)N(R_i)R_h$ o $(CH_2)_sNR_hR_i$ (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) o ciclopropilo;

(15) R^1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



en donde:

L está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

Y está ausente o es O, $N(R_a)$, $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_a)$, $N(R_a)C(O)$, $S(O)_2N(R_a)$ o $N(R_a)SO_2$, en donde R_a se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterocíclico; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_e)(R_d)R_c$ o $(CH_2)_qNR_cR_d$ (donde q es 1 o 2); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, alcoxi (1-4C), amino, ciano o hidroxilo;

(16) R_1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o un grupo de la fórmula:



en donde:

L está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) u oxo;

Y está ausente o es $C(O)$, $C(O)O$, $OC(O)$, $C(O)N(R_a)$ o $N(R_a)C(O)$, en donde

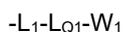
R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C); y

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterocíclico; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d , OR_c , $C(O)R_c$, $C(O)OR_c$, $OC(O)R_c$, $C(O)N(R_d)R_c$, $N(R_d)C(O)R_c$, $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $N(R_d)SO_2R_c$, $Si(R_e)(R_d)R_c$ o $(CH_2)_qNR_cR_d$ (donde q es 1 o 2); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-6C);

(17) R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o Q en donde:

Q se selecciona de hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamilo, sulfamilo, mercapto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_pR_c (donde p es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c o (CH₂)_qNR_cR_d (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano o hidroxilo; o

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

L₁ está ausente o es alqueno (1-3C);

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es O, N(R_f), C(O), C(O)O, C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)O o SO₂, en donde R_f se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-2C); y

W₁ es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterociclilo; en donde W₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, C(O)N(R_i)R_h o (CH₂)_sNR_iR_h (donde s es 1, 2 o 3); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) o cicloalquilo (3-4C);

(18) R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o Q en donde:

Q se selecciona de hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_pR_c (donde p es 0, 1 o 2), SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c o (CH₂)_qNR_cR_d (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, alcoxi (1-4C), amino, ciano o hidroxilo; o

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:



en donde:

L₁ está ausente o es alqueno (1-3C);

L_{Q1} está ausente o se selecciona de o es N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)O o SO₂, en donde R_f se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-2C); y

W₁ es hidrógeno, alquilo (1-6C), fenilo, cicloalquilo (3-6C), cicloalqueno (3-6C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde W₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), ciano, hidroxilo, arilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, C(O)R_h, C(O)OR_h, C(O)N(R_i)R_h o (CH₂)_sNR_iR_h (donde s es 1 o 2); en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-2C) o ciclopropilo;

(19) R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o Q

en donde:

Q se selecciona de hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d , OR_c , $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, $\text{OC}(\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$, $\text{N}(\text{R}_d)\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ (donde p es 0, 1 o 2), $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$, $\text{N}(\text{R}_d)\text{SO}_2\text{R}_c$, $\text{Si}(\text{R}_e)(\text{R}_d)\text{R}_c$ o $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_c\text{R}_d$ (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, alcoxi (1-4C), amino, ciano o hidroxilo;

(20) R_1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o Q

en donde:

Q se selecciona de hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d , OR_c , $\text{C}(\text{O})\text{R}_c$, $\text{C}(\text{O})\text{OR}_c$, $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_d)\text{R}_c$, $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ (donde p es 0, 1 o 2) o $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_c\text{R}_d$ (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6C);

(21) R_1 se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) o Q

en donde:

Q se selecciona de hidrógeno, alquilo (1-6C) o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, NR_cR_d , OR_c , $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ (donde p es 0, 1 o 2) o $(\text{CH}_2)_q\text{NR}_c\text{R}_d$ (donde q es 1, 2 o 3); en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-6C);

(22) R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (4-6C), heterociclilo de 4-7 miembros o cicloalquilo (3-10C); en donde cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxi, NR_cR_d , OR_c , $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$ o $\text{Si}(\text{R}_d)(\text{R}_c)\text{R}_e$; en donde R_c , R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);

(23) R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (4-6) alquilo o heterociclilo de 4-7 miembros; en donde cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxi, NR_cR_d , OR_c o $\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$; en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);

(24) R_1 se selecciona de hidrógeno, alquilo (1-6C) o heterociclilo; en donde dicho alquilo (1-6C) o heterociclilo está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, NR_cR_d , OR_c o $\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$ (donde p es 0, 1 o 2), y en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);

(25) R_1 es un alquilo (1-6C) o cicloalquilo (3-6);

(26) R_1 es un alquilo (4-6);

(27) R_1 es terc-butilo;

(28) R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno de H, alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano o hidroxilo;

(29) R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno de H, alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), amino, ciano o hidroxilo;

(30) R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno de H o alquilo (1-4C);

(31) R_{1a} y R_{1b} son cada uno H;

(32) W se selecciona de O S;

(33) W es O;

(34) el número entero a es 0 o 1;

- (35) el número entero a es 1;
- (36) el número entero a es 0;
- 5 (37) X_1 es CH o N;
- (38) X_1 es CH o CR_2 ;
- (39) X_1 es CH;
- 10 (40) X_1 es N;
- (41) X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de N o CH;
- 15 (42) X_2 , X_3 y X_4 se seleccionan independientemente de CH o CR_2 ;
- (43) X_2 , X_3 y X_4 son CH;
- (44) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, fenilo, pirindinilo, heteroarilo de 5 o 6 miembros, alquinilo (2-4C), NR_jR_k , OR_j , $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $OC(O)R_j$, $C(O)N(R_k)R_j$, $N(R_k)C(O)R_j$, $N(R_k)C(O)N(R_j)$, $S(O)_{r_1}R_k$ (donde r_1 es 0, 1 o 2), $SO_2N(R_j)R_k$, $N(R_j)SO_2R_k$ o $(CH_2)_vNR_jR_k$ (donde v es 1, 2 o 3); en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C); y en donde dicho alquilo (1-4C), fenilo, pirindinilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), ciano, nitro, fenilo, $NR_{j_1}R_{k_1}$, OR_{j_1} , $C(O)R_{j_1}$, $C(O)OR_{j_1}$, $C(O)N(R_{k_1})R_{j_1}$, $SO_2N(R_{j_1})R_{k_1}$, $N(R_{j_1})SO_2R_{k_1}$ o $(CH_2)_{v_1}NR_{j_1}R_{k_1}$ (donde v_1 es 1, 2 o 3); y en donde R_{j_1} y R_{k_1} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);
- 20 (45) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), ciano, heteroarilo de 5 miembros (por ejemplo, triazolilo, tiazolilo, imidazolilo o tiadiazolilo), NR_jR_k , OR_j , $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $C(O)N(R_k)R_j$ o $(CH_2)_vNR_jR_k$ (donde v es 1 o 2); en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C); y en donde dicho alquilo (1-4C) o heteroarilo de 5 miembros está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), ciano, nitro, amino, fenilo, $C(O)N(R_{k_1})R_{j_1}$, $SO_2N(R_{j_1})R_{k_1}$ o $N(R_{j_1})SO_2R_{k_1}$; y en donde R_{j_1} y R_{k_1} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);
- 30 (46) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, alquinilo (2-4C), NR_jR_k , OR_j , $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $OC(O)R_j$, $C(O)N(R_k)R_j$, $N(R_k)C(O)R_j$ o $(CH_2)_vNR_jR_k$ (donde v es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);
- 35 (47) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), ciano, NR_jR_k , OR_j , $C(O)R_j$, $C(O)OR_j$, $C(O)N(R_k)R_j$ o $(CH_2)_vNR_jR_k$ (donde v es 1 o 2); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);
- 40 (48) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), ciano, NR_jR_k u OR_j , en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);
- 45 (49) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), NR_jR_k o OR_j , en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo o alcoxi (1-2C); y en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);
- 50 (50) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C) u OR_j , en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo o alcoxi (1-2C), y en donde R_j se selecciona de hidrógeno o alquilo (1-2C);
- 55 (51) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C) u OR_j , en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo o alcoxi (1-2C) y en donde R_j es un alquilo (1-2C);
- 60 (52) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C) u OH;
- 65

(53) R_2 se selecciona de hidrógeno, halo o alquilo (1-4C);

(54) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, alquinilo (2-4C), NR_iR_m , OR_i , $C(O)R_i$ o $(CH_2)_yNR_iR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);

(55) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, alquinilo (2-4C), NR_iR_m , OR_i , $C(O)R_i$ o $(CH_2)_yNR_iR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C)

(56) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), ciano, NR_iR_m , OR_i , $C(O)R_i$ o $(CH_2)_yNR_iR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) o halo; y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-4C);

(57) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), NR_iR_m , OR_i , $C(O)R_i$ o $(CH_2)_yNR_iR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo o alcoxi (1-2C); y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);

(58) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), NR_iR_m , OR_i , $C(O)R_i$ o $(CH_2)_yNR_iR_m$ (donde y es 1, 2 o 3); en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo o alcoxi (1-2C); y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C)

(59) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), NR_iR_m o OR_i , en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);

(60) R_3 se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), NR_iR_m o OR_i , en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);

(61) R_3 es halo;

(62) R_3 es un halógeno (por ejemplo, cloro, bromo o flúor, particularmente cloro);

(63) R_1 se selecciona de alquilo (1-6C), cicloalquilo (3-6C) o heterociclilo; en donde dicho alquilo (1-6C), cicloalquilo (3-6C) o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, NR_cR_d , OR_c o $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), y en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);

(64) R_1 se selecciona de alquilo (4-6C), cicloalquilo (3-6C) o heterociclilo de 5-6 miembros; en donde dicho alquilo (1-6C), cicloalquilo (3-6C) o heterociclilo de 5-6 miembros está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, NR_cR_d , OR_c o $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), y en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C);

(65) R_1 se selecciona de *tert-butilo* o piperidinilo; en donde dicho piperidinilo está opcionalmente sustituido además con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, NR_cR_d , OR_c o $S(O)_pR_c$ (donde p es 0, 1 o 2), y en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno o alquilo (1-2C).

En el género de compuestos cubiertos por la Fórmula I, se apreciará que cuando el número entero a es 1 o 2, el sustituyente R_3 puede estar ubicado en cualquiera o en ambas de la posición 3 del (aza)indol y/o en el átomo de nitrógeno del (aza)indol (es decir, la posición 1). Convenientemente, el número entero a se selecciona de 0 o 1 y, por lo tanto, el sustituyente R_3 está ausente o presente en la posición 3 del (aza)indol solamente.

El compuesto de la presente invención no es uno de los siguientes: 2-(4-amino-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol; o ácido (1*r*,4*r*)-4-(4-amino-5-(7-metoxi-1H-indol-2-il)imidazo[1,5-f][1,2,4]triazin-7-il)ciclohexanocarboxílico.

Convenientemente, un heteroarilo es un anillo heteroarilo de 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S.

Convenientemente, un grupo heterociclilo es un anillo heterociclilo de 4, 5 o 6 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S. Con la máxima conveniencia, un grupo heterociclilo es un anillo de 5, 6 o 7 miembros que comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O o S [por ejemplo, morfolinilo (por ejemplo, 4-morfolinilo), piridinilo, piperazinilo, homopiperazinilo o pirrolidinonilo].

5 Convenientemente, un grupo arilo es fenilo.

Convenientemente, HET es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (10). Con la máxima conveniencia, HET es como se define en el párrafo (10).

10 Convenientemente, R_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (11) a (27) o (63) a (65). Más convenientemente, R_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (14) a (27) o (63) a (65). Con la máxima conveniencia, R_1 es como se define en el párrafo (65).

15 Convenientemente, R_{1a} y R_{1b} son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (28) a (31). Con la máxima conveniencia, R_{1a} y R_{1b} son como se definen en el párrafo (31).

Convenientemente, W es como se define en uno cualquiera de los párrafos (32) a (33). Con la máxima conveniencia, W es como se define en el párrafo (33).

20 Convenientemente, el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36).

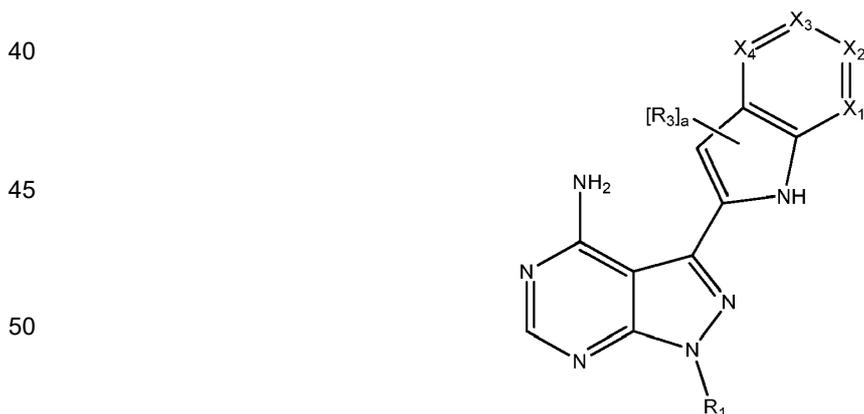
Convenientemente, X_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40).

25 Convenientemente, X_2 , X_3 y X_4 son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (41) a (43). Con la máxima conveniencia, X_2 , X_3 y X_4 son como se definen en el párrafo (43).

Convenientemente, R_2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53). Más convenientemente, R_2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (49) a (53). Con la máxima conveniencia, R_2 es como se define en el párrafo (53).

30 Convenientemente, R_3 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62). Con la máxima conveniencia, R_3 es como se define en el párrafo (62).

35 En un grupo particular de compuestos descritos en el presente documento, HET es como se define en el párrafo (10) anterior, es decir, los compuestos tienen la fórmula estructural la (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



55 la

en donde, R_1 , el número entero a, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y R_3 tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento.

60 En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula la:

R_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (11) a (27) o (63) a (65) anteriores;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 65 X_2 , X_3 y X_4 son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (41) a (43) anteriores;
 R_2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores; y

R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores.

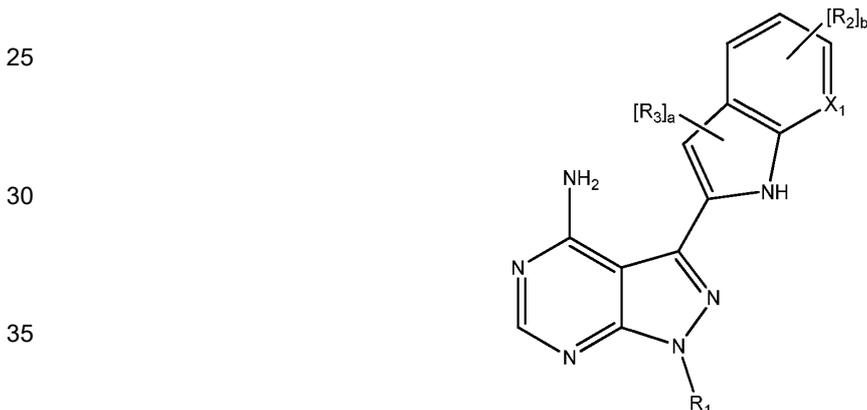
En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ia:

- 5 R₁ es como se define en el párrafo (65) anterior;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 X₂, X₃ y X₄ son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (41) a (43) anteriores;
 10 R₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores; y
 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores.

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ia:

- 15 R₁ es como se define en los párrafos (27) o (65) anteriores;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (35) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en el párrafo (40) anterior;
 X₂, X₃ y X₄ son como se definen en el párrafo (43) anterior;
 R₂ es como se define en el párrafo (53) anterior; y
 20 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior.

En el presente documento se describen además compuestos de la fórmula estructural Ib que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



Ib

40 donde, R₁, el número entero a, X₁, R₂ y R₃ tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento; y b es un número entero seleccionado de 0, 1 o 2.

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ib:

- 45 R₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (11) a (27) o (63) a (65) anteriores;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 R₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores;
 50 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores; y
 el número entero b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ib:

- 55 R₁ es como se define en el párrafo (65) anterior;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 R₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores;
 60 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores; y
 el número entero b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ib:

- 65 R₁ es como se define en el párrafo (27) o (65) anterior;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (35) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en el párrafo (40) anterior;

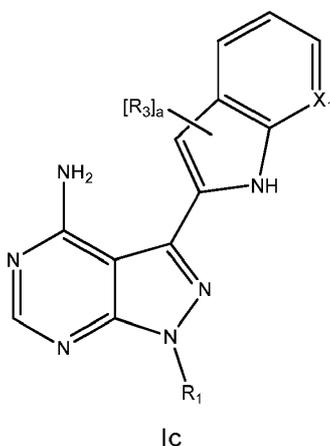
R₂ es como se define en el párrafo (53) anterior;
 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior; y
 el número entero b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

5 En el presente documento se describen además compuestos de la fórmula estructural Ic (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:

10

15

20



25

en donde R₁, el número entero a, X₁ y R₃ tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento.

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ic:

30

R₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (11) a (27) o (63) a (65) anteriores;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores; y
 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores.

35

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ic:

40

R₁ es como se define en el párrafo (65) anterior;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores; y
 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores.

45

En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula Ic:

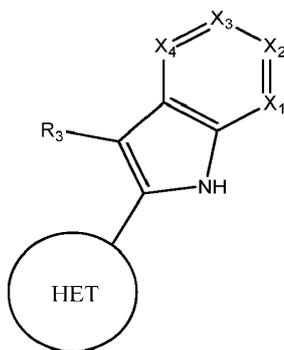
50

R₁ es como se define en el párrafo (27) o (65) anterior;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (35) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en el párrafo (40) anterior; y
 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior.

55

En los compuestos de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural Id (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

60



65

en donde HET, X₁, X₂, X₃, X₄ y R₃ tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento.

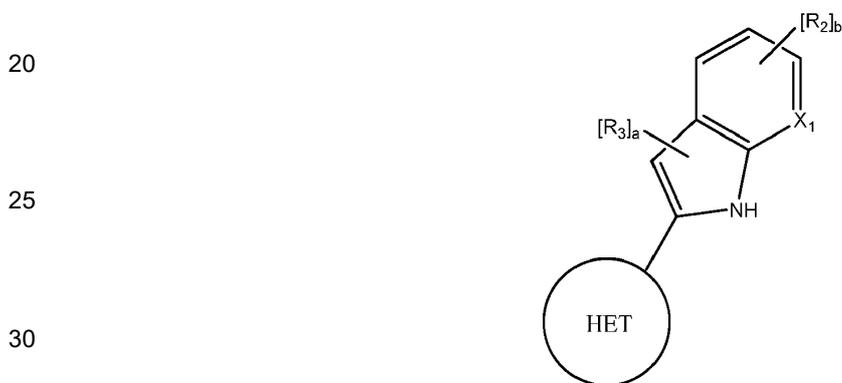
En una modalidad de los compuestos de Fórmula Id:

- 5 HET es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (10) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 X₂, X₃ y X₄ son como se definen en uno cualquiera de los párrafos (41) a (43) anteriores; y
 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores.

En otra modalidad de los compuestos de Fórmula Id:

- 10 HET es como se define en el párrafo (10) anterior;
 X₁ es como se define en el párrafo (40) anterior;
 X₂, X₃ y X₄ son como se definen en el párrafo (43) anterior; y
 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior.

- 15 En el presente documento se describen además compuestos de la fórmula estructural le (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:



le

- 35 en donde HET, X₁, R₂ y R₃ tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento y a y b son números enteros seleccionados independientemente de 0 o 1.

En el presente documento se describen además compuestos de fórmula le:

- 40 HET es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (10) anteriores;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (34) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 R₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores;
 45 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

En el presente documento se describen además compuestos de fórmula le:

- 50 HET es como se define en el párrafo (10) anterior;
 el número entero a es como se define en uno cualquiera de los párrafos (35) a (36) anteriores;
 X₁ es como se define en el párrafo (40) anterior;
 R₂ es como se define en el párrafo (53) anterior;
 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

- 55 En un grupo adicional de compuestos de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural If (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

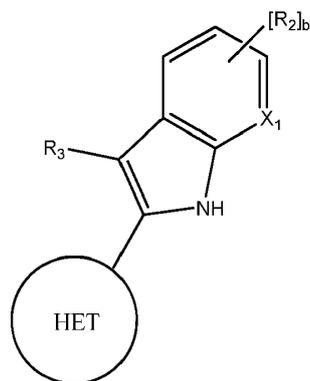
60

65

5

10

15



If

en donde HET, X₁, R₂ y R₃ tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento, y b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

20

En una modalidad de los compuestos de Fórmula If:

25

HET es como se define en uno cualquiera de los párrafos (1) a (10) anteriores;
 X₁ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (37) a (40) anteriores;
 R₂ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores;
 R₃ es como se define en uno cualquiera de los párrafos (54) a (62) anteriores; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

30

En otra modalidad de los compuestos de Fórmula If:

35

HET es como se define en el párrafo (10) anterior;
 X₁ es como se define en el párrafo (40) anterior;
 R₂ es como se define en el párrafo (53) anterior;
 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

En una modalidad alternativa de los compuestos de Fórmula If:

40

HET es como se define en el párrafo (10) anterior;
 X₁ es N;
 R₂ es como se define en el párrafo (53) anterior;
 R₃ es como se define en el párrafo (62) anterior; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

45

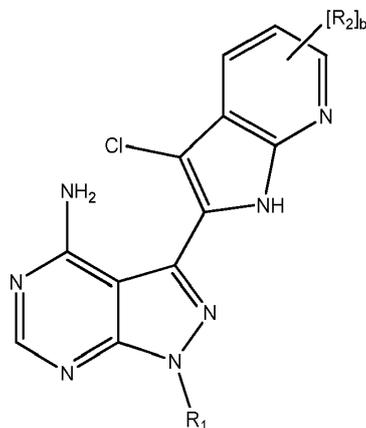
En un grupo adicional de compuestos de la invención, los compuestos tienen la fórmula estructural Ig (una subdefinición de la Fórmula (I)) que se muestra a continuación, o una sal, hidrato y/o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos:

50

55

60

65



Ig

en donde R_1 y R_2 tienen cada uno cualquiera de los significados definidos en el presente documento, y b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

En una modalidad de los compuestos de Fórmula I g:

5

R_1 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (11) a (27) o (63) a (65) anteriores;
 R_2 es como se define en uno cualquiera de los párrafos (44) a (53) anteriores; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

10 En otra modalidad de los compuestos de Fórmula I g:

R_1 es como se define en el párrafo (27) anterior;
 R_2 es como se define en el párrafo (53) anterior; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

15

En otra modalidad más de los compuestos de Fórmula I g:

R_1 es como se define en el párrafo (65) anterior;
 R_2 es como se define en el párrafo (53) anterior; y
 b es un número entero seleccionado de 0 o 1.

20

Los compuestos particulares de la presente invención incluyen uno cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y, en particular, cualquiera de los siguientes:

25

1-*terc*-butil-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-*terc*-butil-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1H-indol-2-il)-1-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; o
 3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.

30

Los compuestos adicionales de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y, en particular, cualquiera de los siguientes:

35

1-(*terc*-Butil)-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

3-(1H-Indol-2-il)-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

40

1-*terc*-Butil-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

N-(*trans*-4-(4-Amino-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;

45

3-(1H-Indol-2-il)-1-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

50

N-[4-[*trans*-4-Amino-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;

1-*terc*-Butil-3-{1H-pirrol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

1-*terc*-Butil-3-{3-cloro-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

55

3-(1H-Indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;

3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;

60

5-(1H-Indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;

3-(6-Bromo-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

65

3-(6-Bromo-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 5 (2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)metanol;
- 1-(terc-Butil)-3-(6-cloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 7-Isopropil-5-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 10 1-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 15 1-terc-Butil-3-(3,6-dicloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-[(metilamino)metil]-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 20 N-[cis-4-(4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
- (trans-4-(4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-
- 25 butilo;
- N-[cis-4-(4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
- 30 N-[trans-4-(4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
- 1-Metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 35 1-Isopropil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
- 3-(3-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 40 3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-(trans-4-(4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;
- 45 1-Isopropil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- Diclorhidrato de 1-(cis-4-aminociclohexil)-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
- 50 amina;
- 1-Ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-[4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
- 55 1-Ciclohexil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-Ciclobutil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-Etil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 60 5-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-etil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 65 5-(1H-Indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;

- 5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Bromo-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 5 1-(terc-Butil)-3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-(terc-Butil)-3-(3,5-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 10 2-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)propan-2-ol;
- N-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-il)metanosulfonamida;
- 1-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-il)-3-metilurea
- 15 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 20 4-((4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)benzonnitrilo;
- 1-(Azetidina-3-il)-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 25 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 30 1-(sec-Butil)-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 35 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclobutil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 40 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-[trans-4-[4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
- 45 3-[4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
- 1-terc-Butil-3-(6-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 50 1-(terc-Butil)-3-(3-cloro-6-((dimetilamino)metil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 7-Cloro-1-isopropil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(5-fluoro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 55 1-terc-Butil-3-(4-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-(terc-Butil)-3-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 60 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 65 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-neopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-propil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 5 1-terc-Butil-3-(3-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(5-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 10 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 15 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-pirrol[2,3-b]piridin-6-carbonitrilo;
- 1-terc-Butil-3-(3,4-dicloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; o 2-(4-amino-1-terc-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-carbonitrilo.
- 20 En el presente documento se describe además un compuesto de 3-(1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.
- Los compuestos adicionales de la presente invención incluyen uno cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y, en particular, cualquiera de los
- 25 siguientes:
- 1-terc-Butil-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 30 3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(trans-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- N-[4-(trans-4-Amino-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
- 35 1-terc-Butil-3-(3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
- 5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrol[2,1-f][1,2,4]triazin-4-amina;
- 40 3-(6-Bromo-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-carbonitrilo;
- 45 (2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)metanol;
- 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(3,6-dicloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 50 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-[(metilamino)metil]-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 55 N-[cis-4-(4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
- N-[trans-4-(4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
- 60 3-(3-Cloro-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
- 3-(3-Bromo-1H-pirrol[2,3-b]piridin-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
- 65 3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- Diclorhidrato de 1-(*cis*-4-aminociclohexil)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5 5-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-etil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 5-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;
- 10 3-(3-Bromo-1*H*-indol-2-il)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 1-(*terc*-Butil)-3-(3,5-dicloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 15 2-(2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-il)propan-2-ol;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 20 4-((4-Amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)metil)benzonnitrilo;
- 1-(Azetidín-3-il)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 25 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 30 1-(*sec*-Butil)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 35 3-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-metil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciclobutil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 40 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- N*-[*trans*-4-[4-Amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
- 45 3-[4-Amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
- 1-*terc*-Butil-3-(3-cloro-6-metil-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 50 1-(*terc*-Butil)-3-(3-cloro-6-((dimetilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 1-(*terc*-Butil)-3-(3-fluoro-1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 55 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-ciclopentil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-isopentil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 60 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-neopentil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-propil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;
- 65 1-*terc*-Butil-3-(3-cloro-5-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

3-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

3-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

5 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina; o

1-*terc*-Butil-3-(3,4-dicloro-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina.

10 Los compuestos adicionales de la presente invención incluyen cualquiera de los compuestos ejemplificados en la presente solicitud, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos y, en particular, cualquiera de los siguientes:

1-(*terc*-butil)-3-(1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

15 3-(1*H*-Indol-2-il)-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-(*trans*-4-(4-Amino-3-(1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;

20 3-(1*H*-Indol-2-il)-1-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-*terc*-butil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

3-(1*H*-Indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina;

25 5-(1*H*-Indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1-*f*][1,2,4]triazin-4-amina;

3-(6-Bromo-1*H*-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-1*H*-indol-6-carbonitrilo;

30 1-(*terc*-Butil)-3-(6-cloro-1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

7-Isopropil-5-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;

35 1-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

N-(*cis*-4-(4-Amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-*butilo*;

40 (*trans*-4-(4-Amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-*butilo*;

1-Metil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

45 1-Isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina;

N-(*trans*-4-(4-Amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;

50 1-Isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-Ciclohexil-3-(1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

3-[4-Amino-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]ciclopentanol;

55 1-Ciclohexil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-Ciclobutil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

60 1-Etil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

5-(1*H*-Indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-*d*]pirimidin-4-amina;

1-(*terc*-Butil)-3-(5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

65 *N*-(2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-1*H*-indol-6-il)metanosulfonamida;

1-(2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-1*H*-indol-6-il)-3-metilurea

1-*terc*-Butil-3-(6-metil-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

5 7-Cloro-1-isopropil-3-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina;

1-*terc*-Butil-3-(5-fluoro-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

10 1-*terc*-Butil-3-(4-cloro-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

1-*terc*-Butil-3-(5-metil-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina;

2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-carbonitrilo; o

15 2-(4-Amino-1-*terc*-butil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-1*H*-indol-5-carbonitrilo.

Los diversos grupos funcionales y sustituyentes que forman los compuestos de Fórmula (I), o las subfórmulas la a If, se eligen típicamente de manera que el peso molecular del compuesto de la Fórmula (I) no exceda de 1000. Más habitualmente, el peso molecular del compuesto será menos de 900, por ejemplo, menos de 800, o menos de 750, o menos de 700, o menos de 650. Más preferentemente, el peso molecular es menos de 600 y, por ejemplo, es 550 o menos.

Una sal farmacéuticamente aceptable adecuada de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la invención que es suficientemente básica, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido orgánico o inorgánico, por ejemplo, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, fórmico, cítrico, metanosulfonato o ácido maleico. Además, una sal adecuada farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención que sea suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo, una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo, una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfina o tris-(2-hidroxietil)amina.

Los compuestos que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la naturaleza o secuencia de enlace de sus átomos o la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "isómeros". Los isómeros que difieren en la disposición de sus átomos en el espacio se denominan "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son imágenes especulares entre sí se denominan "diastereoisómeros" y los que son imágenes especulares no superponibles entre sí se denominan "enantiómeros". Cuando un compuesto tiene un centro asimétrico, por ejemplo, está unido a cuatro grupos diferentes, es posible un par de enantiómeros. Un enantiómero puede caracterizarse por la configuración absoluta de su centro asimétrico y se describe por las reglas de secuenciación R y S de Cahn y Prelog, o por la forma en que la molécula rota el plano de la luz polarizada y se designa como dextrorrotatoria o levorrotatoria (es decir, como isómeros (+) o (-)-respectivamente). Un compuesto quiral puede existir como enantiómero individual o como una mezcla de los mismos. Una mezcla que contiene proporciones iguales de enantiómeros se denomina "mezcla racémica".

Los compuestos de esta invención pueden poseer uno o más centros asimétricos; por lo tanto, dichos compuestos pueden producirse como estereoisómeros (R) o (S) individuales o como mezclas de los mismos. A menos que se indique de otra manera, la descripción o denominación de un compuesto particular en la memoria descriptiva y las reivindicaciones pretende incluir tanto enantiómeros individuales como mezclas, racémicas o de otra manera, de los mismos. Los métodos para la determinación de la estereoquímica y la separación de estereoisómeros se conocen bien en la técnica (véase, discusión en Capítulo 4 de "Advanced Organic Chemistry", 4ta edición J. March, John Wiley y Sons, Nueva York, 2001), por ejemplo, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante resolución de una forma racémica. Algunos de los compuestos de la invención pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros ópticos, diastereoisómeros e isómeros geométricos y mezclas de los mismos que poseen actividad antiproliferativa.

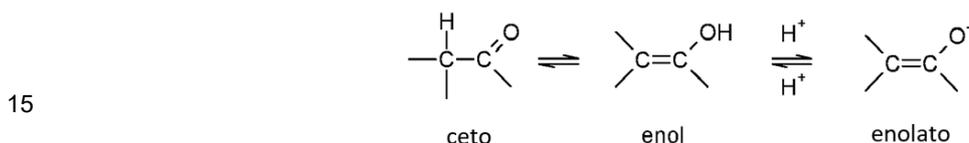
La presente invención también abarca compuestos de la invención como se define en el presente documento que comprenden una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye 1H, 2H(D) y 3H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye 12C, 13C y 14C; y O puede estar en cualquier forma isotópica, que incluye 16O y 18O; y similares.

También debe entenderse que determinados compuestos de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, pueden existir tanto en formas solvatadas como no solvatadas tales como, por ejemplo, formas hidratadas. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas solvatadas que poseen actividad antiproliferativa.

65

También debe entenderse que determinados compuestos de la Fórmula I, o subfórmulas la a lf, pueden exhibir polimorfismo, y que la invención abarca todas estas formas que poseen actividad antiproliferativa.

5 Los compuestos de la Fórmula I, o subfórmulas la a lf, pueden existir en una serie de formas tautoméricas diferentes y las referencias a compuestos de la Fórmula I, o subfórmulas la a lf, incluyen todas estas formas. Para evitar dudas, cuando un compuesto puede existir en una de varias formas tautoméricas, y solo una se describe o muestra específicamente, todas las demás están incluidas, no obstante, en la Fórmula I o las subfórmulas la a lf. Los ejemplos de formas tautoméricas incluyen las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado a continuación), imina/enamina, amida/alcohol imino, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol y nitro/aci-nitro.



20 Los compuestos de la Fórmula I, o subfórmulas la a lf, que contienen una función amina también pueden formar N-óxidos. Una referencia en el presente documento a un compuesto de la Fórmula I, o subfórmulas la a lf, que contiene una función amina también incluye el N-óxido. Cuando un compuesto contiene varias funciones amina, uno o más de un átomo de nitrógeno pueden oxidarse para formar un N-óxido. Los ejemplos particulares de N-óxidos son los N-óxidos de una amina terciaria o un átomo de nitrógeno de un heterociclo que contiene nitrógeno. Los N-óxidos pueden formarse mediante el tratamiento de la amina correspondiente con un agente oxidante tal como peróxido de hidrógeno o un perácido (por ejemplo, un ácido peroxicarboxílico), véase por ejemplo, Advanced Organic Chemistry, por Jerry March, 4ta edición, Wiley Interscience, páginas. Más particularmente, los N-óxidos pueden prepararse mediante el procedimiento de L. W. Deady (Syn. Comm. 1977, 7, 509-514) en el que el compuesto de amina se hace reaccionar con ácido m-cloroperóxibenzoico (mCPBA), por ejemplo, en un disolvente inerte tal como diclorometano.

30 Los compuestos de Fórmula (I), o subfórmulas la a lf, pueden administrarse en forma de un profármaco que se degrada en el cuerpo humano o animal para liberar un compuesto de la invención. Puede usarse un profármaco para alterar las propiedades físicas y/o las propiedades farmacocinéticas de un compuesto de la invención. Puede formarse un profármaco cuando el compuesto de la invención contiene un grupo o sustituyente adecuado al que puede unirse un grupo modificador de propiedades. Los ejemplos de profármacos incluyen derivados de éster escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo hidroxilo en un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a lf, y derivados de amida escindibles *in vivo* que pueden formarse en un grupo carboxi o un grupo amino en un compuesto de la Fórmula (I) o subfórmulas la a lf.

40 En el presente documento se describen compuestos de Fórmula (I), o subfórmulas la a lf, como se definió anteriormente, cuando se obtienen mediante síntesis orgánica y cuando se obtienen dentro del cuerpo humano o animal mediante la escisión de un profármaco del mismo. En el presente documento se describen además compuestos de Fórmula I, o subfórmulas la a lf, que se producen por medios de síntesis orgánica y también compuestos que se producen en el cuerpo humano o animal por medio del metabolismo de un compuesto precursor, es decir, un el compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a lf, puede ser un compuesto producido por síntesis o un compuesto producido metabólicamente.

50 Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a lf, es uno que en base a un criterio médico razonable es adecuado para la administración al cuerpo humano o animal sin actividades farmacológicas indeseables y sin toxicidad indebida.

Se han descrito diversas formas de profármacos, por ejemplo, en los siguientes documentos:-

- a) Methods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396, editado por K. Widder, y otros (Academic Press, 1985);
- 55 b) Design of Pro-drugs, editado por H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, editado por Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, Capítulo 5 "Design and Application of Pro-drugs", por H. Bundgaard p. 113-191 (1991);
- 60 d) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992);
- e) H. Bundgaard, y otros, Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, 285 (1988);
- f) N. Kakeya, y otros, Chem. Pharm. Bull., 32, 692 (1984);
- 65 g) T. Higuchi y V. Stella, "Pro-Drugs as Novel Delivery Systems", A.C.S. Symposium Series, Volumen 14; y

h) E. Roche (editor), "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I, o subfórmulas la a If, que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster escindible *in vivo* del mismo. Un éster escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I, o subfórmulas la a If, que contiene un grupo carboxi es, por ejemplo, un éster farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el ácido parental. Los ésteres farmacéuticamente aceptables adecuados para carboxi incluyen ésteres de alquilo C1-6 tales como metilo, etilo y *terc*-butilo, ésteres de alcoximetilo C1-6 tales como ésteres de metoximetilo, ésteres de alcanoiloximetilo C1-6 tales como ésteres de pivaloiloximetilo, ésteres de 3-ftalidilo, ésteres de cicloalquilcarboniloxi C3-8-alquilo C1-6 tales como ésteres de ciclopentilcarboniloximetilo y 1-ciclohexilcarboniloxietilo, ésteres de 2-oxo-1,3-dioxolenilmetilo tales como ésteres de 5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-ilmetilo y ésteres de alcoxicarboniloxi C1-6-alquilo C1-6 tales como ésteres de metoxicarboniloximetilo y 1-metoxicarboniloxietilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, que posee un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter escindible *in vivo* del mismo. Un éster o éter escindible *in vivo* de un compuesto de la Fórmula I, o subfórmulas la a If, que contiene un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un éster o éter farmacéuticamente aceptable que se escinde en el cuerpo humano o animal para producir el compuesto hidroxilo parental. Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen ésteres inorgánicos tales como ésteres de fosfato (que incluyen ésteres cíclicos fosforamídicos). Los grupos formadores de éster farmacéuticamente aceptables adecuados adicionales para un grupo hidroxilo incluyen grupos alcanilo C1-10 tales como acetilo, benzoilo, fenilacetilo y grupos benzoilo y fenilacetilo sustituidos, grupos alcoxicarbonilo C1-10 tales como grupos etoxicarbonilo, N,N-2carbamoilo (C1-6), 2-dialquilaminoacetilo y 2-carboxiacetilo. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquil C1-4)piperazin-1-ilmetilo. Los grupos formadores de éter farmacéuticamente aceptables adecuados para un grupo hidroxilo incluyen grupos α -aciloxialquilo tales como grupos acetoximetilo y pivaloiloximetilo.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, que posee un grupo carboxi es, por ejemplo, una amida escindible *in vivo* del mismo, por ejemplo, una amida formada con una amina tales como amoniaco, una alquilamina C1-4 tal como metilamina, una (alquil C1-4)2amina tal como dimetilamina, N-etil-N-metilamina o dietilamina, una alcoxi C1-4-alquilamina C2-4 tal como 2-metoxietilamina, una fenil-alquilamina C1-4 tal como bencilamina y aminoácidos tales como glicina o un éster de la misma.

Un profármaco farmacéuticamente aceptable adecuado de un compuesto de la Fórmula I, o subfórmulas la a If, que posee un grupo amino es, por ejemplo, un derivado amida escindible *in vivo* del mismo. Las amidas farmacéuticamente aceptables adecuadas de un grupo amino incluyen, por ejemplo, una amida formada con grupos alcanilo C1-10 tales como grupos acetilo, benzoilo, fenilacetilo y benzoilo y fenilacetilo sustituidos. Los ejemplos de sustituyentes de anillo en los grupos fenilacetilo y benzoilo incluyen aminometilo, N-alquilaminometilo, N,N-dialquilaminometilo, morfolinometilo, piperazin-1-ilmetilo y 4-(alquil C1-4)piperazin-1-ilmetilo.

Los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, se pueden ejercer en parte por uno o más metabolitos que se forman dentro del cuerpo humano o animal después de la administración de un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If. Como se indicó anteriormente, los efectos *in vivo* de un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, también pueden ejercerse mediante el metabolismo de un compuesto precursor (un profármaco).

Aunque la presente invención puede referirse a cualquier compuesto o grupo particular de compuestos definidos en el presente documento por medio de características opcionales, preferentes o adecuadas o de otra manera en términos de modalidades particulares, la presente invención también puede referirse a cualquier compuesto o grupo particular de compuestos que excluya específicamente dichas características opcionales, preferentes o adecuadas o modalidades particulares.

Convenientemente, la presente invención excluye cualquier compuesto individual que no posea la actividad biológica definida en el presente documento.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante cualquier técnica adecuada conocida en la técnica. Los procesos particulares para la preparación de estos compuestos se describen además en los ejemplos adjuntos.

En la descripción de los métodos de síntesis descritos en el presente documento y en cualquier método sintético referenciado que se use para preparar los materiales de partida, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, que incluyen la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción y la duración de los procedimientos del experimento y del tratamiento, pueden seleccionarse por un experto en la técnica.

Un experto en la técnica de síntesis orgánica entenderá que la funcionalidad presente en diversas porciones de la molécula debe ser compatible con los reactivos y las condiciones de reacción utilizadas.

5 Se apreciará que durante la síntesis de los compuestos de la invención en los procesos definidos en el presente documento, o durante la síntesis de determinados materiales de partida, puede ser deseable proteger determinados grupos sustituyentes para prevenir su reacción no deseada. El químico experto apreciará cuándo se requiere tal protección y cómo se pueden colocar y eliminar posteriormente dichos grupos protectores.

10 Para ejemplos de grupos protectores, véase uno de los muchos textos generales sobre el tema, por ejemplo, 'Protective Groups in Organic Synthesis' por Theodora Green (editor: John Wiley & Sons). Los grupos protectores pueden eliminarse mediante cualquier método conveniente descrito en la bibliografía o conocido por el químico experto como apropiado para la eliminación del grupo protector en cuestión, al elegirse tales métodos para efectuar la eliminación del grupo protector con la mínima alteración de los grupos en otras partes de la molécula.

15 Por tanto, si los reactivos incluyen, por ejemplo, grupos tales como amino, carboxi o hidroxilo, puede ser deseable proteger el grupo en algunas de las reacciones mencionadas en el presente documento.

20 A modo de ejemplo, un grupo protector adecuado para un grupo amino o alquilamino es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo tal como acetilo, un grupo alcóxicarbonilo, por ejemplo, un grupo metóxicarbonilo, etóxicarbonilo o t-butoxicarbonilo, un grupo arilmetóxicarbonilo, por ejemplo, bencilóxicarbonilo, o un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores varían necesariamente con la elección del grupo protector. Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o alcóxicarbonilo o un grupo aroilo puede eliminarse mediante, por ejemplo, hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio o sodio. Alternativamente, puede eliminarse un grupo
25 acilo tal como un grupo *terc*-butoxicarbonilo por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético y puede eliminarse un grupo arilmetóxicarbonilo tal como un grupo bencilóxicarbonilo, por ejemplo, por hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono, o mediante tratamiento con un ácido de Lewis, por ejemplo, tris(trifluoroacetato) de boro. Un grupo protector alternativo adecuado para un grupo amino primario es, por ejemplo, un grupo ftaloilo que puede eliminarse mediante
30 tratamiento con una alquilamina, por ejemplo, dimetilaminopropilamina, o con hidrazina.

Un grupo protector adecuado para un grupo hidroxilo es, por ejemplo, un grupo acilo, por ejemplo, un grupo alcanilo como acetilo, un grupo aroilo, por ejemplo, benzoilo, o un grupo arilmetilo, por ejemplo, bencilo. Las condiciones de desprotección para los grupos protectores anteriores variarán necesariamente con la elección del grupo protector.
35 Así, por ejemplo, un grupo acilo tal como un grupo alcanilo o un aroilo puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base adecuada tal como un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo, hidróxido de litio, sodio o amoníaco. Alternativamente, puede eliminarse un grupo arilmetilo tal como un grupo bencilo, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono.

40 Un grupo protector adecuado para un grupo carboxi es, por ejemplo, un grupo esterificante, por ejemplo, un grupo metilo o etilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio, o por ejemplo, un grupo t-butilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante tratamiento con un ácido, por ejemplo, un ácido orgánico tal como ácido trifluoroacético, o por ejemplo, un grupo bencilo que puede eliminarse, por ejemplo, mediante hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbón.
45

También pueden usarse resinas como un grupo protector.

50 La metodología empleada para sintetizar un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, variará en dependencia de la naturaleza de HET, R₁, R_{1a}, R_{1b}, W, X₁, X₂, X₃, X₄, R₂ y R₃ y cualquier grupo sustituyente asociado con el mismo. Los procesos adecuados para su preparación se describen además en los ejemplos adjuntos.

Una vez que se ha sintetizado un compuesto de la Fórmula (I), o subfórmulas la a If, mediante cualquiera de los procesos definidos en el presente documento, los procesos entonces pueden comprender además las etapas adicionales de:
55

(i) eliminar cualquier grupo protector presente;

60 (ii) convertir el compuesto de la Fórmula (I) en otro compuesto de la Fórmula (I);

(iii) formar una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo; y/o

(iv) formar un profármaco del mismo.

65 Un ejemplo de (ii) anterior es cuando se sintetiza un compuesto de la Fórmula (I) y después uno o más de los grupos de HET, R₁, R_{1a}, R_{1b}, W, X₁, X₂, X₃, X₄, R₂ y R₃, pueden hacerse reaccionar además para cambiar la naturaleza del

grupo y proporcionar un compuesto alternativo de Fórmula (I). Por ejemplo, el compuesto puede hacerse reaccionar para convertir cualquier grupo R en un grupo sustituyente que no sea hidrógeno.

5 Los compuestos resultantes de Fórmula (I), o subfórmulas la a lf, pueden aislarse y purificarse mediante el uso de técnicas bien conocidas en la técnica.

Actividad biológica

10 Los ensayos biológicos descritos en la sección de ejemplos en el presente documento pueden usarse para medir los efectos farmacológicos de los compuestos de la presente invención.

15 Aunque las propiedades farmacológicas de los compuestos de Fórmula I varían con el cambio estructural, como se esperaba, se encontró que los compuestos de la invención eran activos en los ensayos de RET descritos en la sección de ejemplos.

En general, los compuestos de la invención demuestran una IC_{50} de 1 μ M o menos en el ensayo de RET descrito en la sección de ejemplos, con los compuestos preferidos de la invención que demuestran una IC_{50} de 500 nM o menos y los compuestos de mayor referencia de la invención que demuestran una IC_{50} de 250 nM o menos.

20 Convenientemente, la relación de actividad de RET a actividad de KDR medida en los ensayos de RET y KDR establecidos en la sección de ejemplos en el presente documento es mayor que 5, más convenientemente mayor que 10, aún más convenientemente mayor que 25, y con la máxima conveniencia mayor que 50.

25 En el ensayo celular de RET descrito en el presente documento en la sección de ejemplos, los compuestos de Fórmula I poseen convenientemente una actividad de menos de 1 μ M, con los compuestos preferidos que demuestran una actividad de 500 nM o menos y los compuestos de mayor preferencia de la invención que demuestran una IC_{50} de 250 nM o menos.

30 Se probó el siguiente compuesto, pero no exhibió la actividad deseada en los ensayos descritos en la sección de Ejemplos:

35 2-{4-amino-1-terc-butil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il}-N-metil-1H-indol-5-carboxamida;
1-terc-butil-3-(1H-pirrol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
ácido 2-(4-amino-3-(3-cloro-1H-pirrol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acético;
3-(3-cloro-1H-pirrol-2-il)-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1-isopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; y
3-(3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(pirrolidin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina.

Composiciones farmacéuticas

40 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo, como tabletas, pastillas, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, jarabes o elixires), para uso tópico (por ejemplo, como cremas, ungüentos, geles o soluciones o suspensiones acuosas u oleosas), para la administración por inhalación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para la administración por insuflación (por ejemplo, como un polvo finamente dividido) o por administración parenteral (por ejemplo, como una solución acuosa o aceitosa estéril para dosificación intravenosa, subcutánea, intramuscular, intraperitoneal o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

50 Las composiciones de la invención pueden obtenerse mediante procedimientos convencionales mediante el uso de excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en la técnica. Por tanto, las composiciones destinadas a uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, aromatizantes y/o conservantes.

55 Una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención para usar en terapia es una cantidad suficiente para tratar o prevenir una afección proliferativa a la que se hace referencia en el presente documento, ralentizar su progresión y/o reducir los síntomas asociados con la afección.

60 La cantidad de ingrediente activo que se combina con uno o más excipientes para producir una única forma de dosificación variará necesariamente en dependencia del individuo tratado y de la vía de administración particular. Por ejemplo, una formulación destinada a la administración oral a seres humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0,5 mg a 0,5 g de agente activo (más convenientemente de 0,5 a 100 mg, por ejemplo, de 1 a 30 mg)

65

compuesto con una cantidad de excipientes apropiada y conveniente que puede variar desde aproximadamente el 5 hasta aproximadamente el 98 por ciento en peso de la composición total.

5 El tamaño de la dosis con fines terapéuticos o profilácticos de un compuesto de la Fórmula I variará naturalmente de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y el sexo del animal o paciente y la vía de administración, de acuerdo con principios de la medicina bien conocidos.

10 Al usar un compuesto de la invención con fines terapéuticos o profilácticos, generalmente se administrará de modo que se reciba una dosis diaria en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 75 mg/kg de peso corporal, si se requiere en dosis divididas. En general, se administrarán dosis más bajas cuando se emplee una vía parenteral. Así, por ejemplo, para la administración intravenosa o intraperitoneal, generalmente se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg de peso corporal. De forma similar, para la administración por inhalación, se usará una dosis en el intervalo, por ejemplo, de 0,05 mg/kg a 25 mg/kg de peso corporal. La administración oral también puede ser adecuada, particularmente en forma de tableta. Normalmente, las formas de dosificación unitaria
15 contendrán aproximadamente de 0,5 mg a 0,5 g de un compuesto de esta invención.

Usos y aplicaciones terapéuticas

20 La presente invención proporciona compuestos que funcionan como inhibidores de RET o formas mutantes del mismo (por ejemplo, RET^{V804M}). Además, los compuestos de la presente invención demuestran una selectividad mejorada para RET, o formas mutantes del mismo (por ejemplo, RET^{V804M}), en relación con KDR (es decir, son inhibidores potentes de RET e inhibidores de KDR malos).

25 En el presente documento se describe un método para inhibir la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

30 En el presente documento se describe además un método para inhibir selectivamente la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), sobre la actividad de la enzima KDR *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

35 En el presente documento se describe además un método para tratar una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la quinasa RET en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

40 En el presente documento se describe además un método para inhibir la proliferación celular, *in vitro* o *in vivo*, dicho método comprende poner en contacto una célula con una cantidad eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento.

45 En el presente documento se describe además un método para tratar un trastorno proliferativo en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

50 En el presente documento se describe además un método para tratar el cáncer en un paciente que necesita dicho tratamiento, dicho método comprende administrar a dicho paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento.

55 La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para usar en terapia.

En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para usar en el tratamiento de una afección proliferativa.

60 La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica como se define en el presente documento para usar en el tratamiento del cáncer. En una modalidad particular, el cáncer es cáncer humano.

65 En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para usar en la inhibición de la actividad de la enzima quinasa RET o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}).

La presente invención proporciona un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para usar en la inhibición selectiva de la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), sobre la actividad de la enzima KDR.

5 En el presente documento se describe además un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la quinasa RET.

10 En el presente documento se describe además un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección proliferativa.

15 En el presente documento se describe además un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Convenientemente, el medicamento es para usar en el tratamiento de cánceres humanos.

20 En el presente documento se describe además un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la inhibición de la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}).

25 En el presente documento se describe además un uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para la inhibición selectiva de la actividad de la enzima quinasa RET, o formas mutantes de la misma (por ejemplo, RET^{V804M}), sobre la actividad de la enzima KDR.

30 La presente invención proporciona el uso de un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el presente documento en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno en el que está implicada la actividad de la quinasa RET.

35 El término "trastorno proliferativo" se usa indistintamente en el presente documento y pertenece a una proliferación celular no deseada o incontrolada de células anormales o excesivas que no es deseada, tal como crecimiento neoplásico o hiperplásico, ya sea *in vitro* o *in vivo*. Los ejemplos de afecciones proliferativas incluyen, pero no se limitan a, proliferación celular premalignas y malignas, que incluyen, pero no se limitan a, neoplasias y tumores malignos, cánceres, leucemias, psoriasis, enfermedades óseas, trastornos fibroproliferativos (por ejemplo, de tejidos conectivos), y aterosclerosis. Puede tratarse cualquier tipo de célula, que incluye, pero no se limita a, pulmón, colon, mama, ovario, próstata, hígado, páncreas, cerebro y piel.

40 Los efectos antiproliferativos de los compuestos de la presente invención tienen una aplicación particular en el tratamiento de cánceres humanos (en virtud de su inhibición de la actividad de la enzima quinasa RET y/o la inhibición selectiva de la actividad de la enzima quinasa RET sobre la actividad de la enzima KDR).

45 El efecto anticanceroso puede surgir a través de uno o más mecanismos, que incluyen, pero no se limita a, la regulación de la proliferación celular, la inhibición de la angiogénesis (la formación de nuevos vasos sanguíneos), la inhibición de la metástasis (la diseminación de un tumor desde su origen), la inhibición de la invasión (la propagación de las células tumorales a las estructuras normales vecinas) o la promoción de la apoptosis (muerte celular programada).

50 En una modalidad particular de la invención, la afección proliferativa a tratar es cáncer, por ejemplo, cáncer de tiroides medular (MTC) o cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC).

Rutas de administración

55 Los compuestos de la invención o las composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier vía de administración conveniente, ya sea sistémica/periférica o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseada).

60 Las vías de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual, transdérmica (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, yeso, etc.); transmucosal (que incluye, por ejemplo, mediante un parche, yeso, etc.); intranasal (por ejemplo, mediante aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas para los ojos); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación mediante el uso de, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o la nariz); rectal (por ejemplo, por supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, por pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, que incluye subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intratecal, intraespinal, intracapsular,

65

subcapsular, intraorbital, intraperitoneal, intratraqueal, subcuticular, intraarticular, subaracnoidea e intraesternal; mediante el implante de un depósito o reservorio, por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular.

Terapias combinadas

5 El tratamiento antiproliferativo definido anteriormente puede aplicarse como terapia única o puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las siguientes categorías de agentes antitumorales:-

10 (i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cisplatino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza nitrogenada, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo, gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexed, metotrexato, arabinósido de citosina e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de la topoisomerasa (por ejemplo, epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecán y camptotecina);

20 (ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progestágenos (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de la aromatasas (por ejemplo, como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

30 (iii) agentes antiinvasión [por ejemplo, inhibidores de la familia de quinasas c-Src como 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-5-tetrahidropiran-4-iloxiquinazolina (AZD0530; solicitud de patente internacional WO 01/94341), *N*-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[6-[4-(2-hidroxi-etil)piperazin-1-il]-2-metilpirimidin-4-il-amino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 6658-6661) y bosutinib (SKI-606), e inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la función del receptor del activador del plasminógeno de uroquinasa o anticuerpos contra Heparanasa];

35 (iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo, dichos inhibidores incluyen anticuerpos contra el factor de crecimiento y anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-erbB2 trastuzumab [Herceptin™], el anticuerpo anti-EGFR panitumumab, el anticuerpo anti-erbB1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo contra el factor de crecimiento o receptor del factor de crecimiento descritos en Stern y otros (Critical reviews in oncology/haematology, 2005, Vol. 54, pp11-29); dichos inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo, inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como *N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib, ZD1839), *N*-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido-*N*-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de la insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivados de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de serina/treonina quinasas (por ejemplo, inhibidores de señalización de Ras/Raf tales como inhibidores de farnesil transferasa, por ejemplo, sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (R115777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de las quinasas MEK y/o AKT, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de quinasa P1t3, inhibidores de quinasa CSF-1R, inhibidores de quinasa del receptor de IGF (factor de crecimiento similar a la insulina); inhibidores de quinasa aurora (por ejemplo, AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 Y AX39459) e inhibidores de la quinasa dependientes de ciclina tales como inhibidores de CDK2 y/o CDK4;

55 (v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, el anticuerpo antifactor de crecimiento de células endoteliales vasculares bevacizumab (Avastin™) y por ejemplo, un inhibidor de tirosina quinasa del receptor de VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 dentro del documento WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO 98/13354 y compuestos que funcionan mediante otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de la integrina $\alpha v \beta 3$ y angiostatina)];

60 (vi) agentes de daño vascular tales como Combretastatin A4 y compuestos descritos en las solicitudes de patente internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

65 (vii) un antagonista del receptor de endotelina, por ejemplo, zibotentán (ZD4054) o atrasentán;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo, aquellas que se dirigen a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

5 (ix) enfoques de terapia génica, que incluyen, por ejemplo, enfoques para reemplazar genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, enfoques de GDEPT (terapia profármaco enzimática dirigida a genes) tales como los que usan enzimas citosina desaminasa, timidina quinasa o una nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia del paciente a la quimioterapia o radioterapia, tales como la terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

10 (x) enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, enfoques para disminuir la anergia de linfocitos T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, enfoques que usan líneas de células tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

15 En una modalidad particular, el tratamiento antiproliferativo definido anteriormente puede implicar, además del compuesto de la invención, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia, en donde la quimioterapia puede incluir uno o más agentes antitumorales seleccionados de procarbazona, carmustina, lomustina, irinotecán, temozolomida, cisplatino, carboplatino, metotrexato, etopósido, ciclofosfamida, ifosfamida y vincristina.

20 Dicho tratamiento conjunto puede lograrse mediante la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Dichos productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

25 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación para usar en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo, un cáncer que involucra un tumor sólido) que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y otro agente antitumoral.

30 De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una combinación, para usar en el tratamiento de una afección proliferativa, tal como cáncer (por ejemplo, un cáncer que implica un tumor sólido), que comprende un compuesto de la invención como se definió anteriormente, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y cualquiera de los agentes antitumorales enumerados anteriormente en el presente documento.

35 En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de la invención o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer en combinación con otro agente antitumoral, opcionalmente seleccionado de uno de los enumerados anteriormente en el presente documento.

40 En el presente documento, cuando se usa el término "combinación", debe entenderse que se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención, "combinación" se refiere a la administración separada. En un aspecto adicional de la invención, "combinación" se refiere a la administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, la demora en la administración del segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto beneficioso de la combinación.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con un agente antitumoral (opcionalmente seleccionado de uno de los enumerados anteriormente en el presente documento), en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Ejemplos

55 Abreviaturas

Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
br s	singlete amplio
d	doblete
60 dd	doblete de dobletes
CDCl ₃	Cloroformo
CsCO ₃	Carbonato de cesio
DCM	Diclorometano (cloruro de metileno)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
65 DMSO	Dimetilsulfóxido.
EtOAc	Acetato de etilo

	EtOH	Etanol (alcohol etílico)
	fcc	cromatografía en columna rápida
	HCl	Ácido clorhídrico
5	HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
	Hz	Hertz
	J	Constante de acoplamiento
	LCMS	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
	m	multiplete
10	MeOH	Metanol (alcohol metílico)
	MHz	Mega hertz
	MW	reactor de microondas
	N ₂	Nitrógeno
	NaHCO ₃	Bicarbonato de sodio
15	Na ₂ SO ₄	Sulfato de sodio
	NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -Clorosuccinimida
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	Pd(dppf)Cl ₂	Dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II)
20	q	cuarteto
	s	singlete
	t	triplete
	TFA	ácido trifluoroacético

Métodos

25 Experimental general

La cromatografía en columna rápida se refiere a la cromatografía automatizada que usa cartuchos de sílice preempaquetados.

30 En general, en los procedimientos experimentales descritos a continuación, la cromatografía rápida se realizó mediante el uso de un cartucho de gel de sílice preempaquetado y la cromatografía en capa fina se llevó a cabo con placas de 5 x 10 cm recubiertas con gel de sílice Merck Tipo 60 F₂₅₄ hasta un espesor de 0,25 mm. Típicamente, los reactivos obtenidos de fuentes comerciales se usaron sin purificación adicional a menos que se indicara de otra manera. Los disolventes anhidros se obtuvieron comúnmente de Sigma-Aldrich Chemical Company Ltd. o Fisher Chemicals Ltd., y se usaron sin secado adicional. Los disolventes de grado HPLC se obtuvieron predominantemente de Fisher Chemicals Ltd.

40 La espectroscopía de RMN ¹H se llevó a cabo mediante el uso de diversos espectrómetros en el disolvente indicado a temperatura ambiente, a menos que se indicara de otra manera. En todos los casos, los datos de RMN fueron consistentes con la estructura propuesta. Los desplazamientos químicos característicos (δ) se dan en partes por millón mediante el uso de abreviaturas convencionales para la designación de picos principales, por ejemplo, s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuarteto; dd, doblete de dobletes; br, amplio. La LCMS se ejecutó mediante el uso de diversos espectrómetros para generar espectros de masas de baja resolución en condiciones de ionización por electropulverización (ESI).

45 En general, en los procedimientos experimentales descritos a continuación, los espectros de RMN de protón (¹H) se registraron en un espectrómetro Bruker de 300 MHz o 400 MHz. Las disoluciones se preparan típicamente tanto en deuteriocloroformo (CDCl₃) como dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d₆) con cambios químicos referenciados a tetrametilsilano (TMS) o disolvente deuterado como estándar interno. Además, los disolventes deuterados se obtuvieron típicamente de Sigma-Aldrich Chemical Company, Goss o Fluorochem.

Métodos de LCMS

55 LC-MS analítica.

Se apreciará que pueden usarse diversas condiciones de LC-MS en el análisis de los compuestos de la presente invención. A continuación se proporcionan ejemplos de algunas condiciones de LC-MS no limitantes.

60 Condiciones ilustrativas de LC-MS

Los análisis de LC-MS pueden realizarse, por ejemplo, en un sistema Waters Acquity UPLC equipado con columnas BEH C18 1,7 μM (2,1 x 50 mm o 2,1 x 100 mm), con detección de matriz de diodo UV (210-400 nm). La detección de iones de masa positiva y negativa también puede realizarse mediante el uso de, por ejemplo, un detector Waters SQD. A continuación, los análisis pueden realizarse con disolventes ácidos o básicos tamponados, mediante el uso de gradientes tales como los que se detallan a continuación.

Ejemplos de gradientes de disolvente adecuados

pH bajo:

- 5 Disolvente A - agua + formato de amonio 10 mM + ácido fórmico al 0,1 %
 Disolvente B - acetonitrilo + 5 % de agua + ácido fórmico al 0,1 %

pH alto:

- 10 Disolvente A - agua + hidrogenocarbonato de amonio 10 mM + solución de amoniaco al 0,1 % Disolvente B -
 acetonitrilo + solución de amoniaco al 0,1 %

Un ejemplo de un gradiente de disolvente LC-MS estándar:

15

Tiempo	Caudal (ml/min)	% disolvente A	% disolvente B
0	0,6	95	5
1,2	0,6	5	95
1,7	0,6	5	95
1,8	0,6	95	5

20

HPLC preparativa

- 25 La HPLC preparativa se refiere a la cromatografía de fase reversa dirigida por masas mediante el uso de diversos gradientes de eluyente de agua: MeCN. Se apreciará que pueden usarse diversas máquinas y/o condiciones de HPLC preparativa para purificar los compuestos de la presente invención, y el experto en la técnica estará bien versado en seleccionar las condiciones apropiadas para cada compuesto respectivo. No obstante, a continuación se proporcionan detalles de algunos ejemplos no limitantes de condiciones adecuadas de HPLC.

- 30 Condiciones ilustrativas de HPLC preparativa

Los compuestos pueden purificarse mediante HPLC preparativa en, por ejemplo, un sistema de autopurificación Waters FractionLynx MS, con una columna tal como una columna Waters XBridge 5 µm C18, i.d. 100 mm × 19 mm, que funciona a un caudal típico de 20 ml/min con detección de matriz de diodos UV (210-400 nm) y recolección dirigida por masa mediante el uso de detección de iones de masa positiva y negativa.

35

Las purificaciones también pueden realizarse mediante el uso de sistemas de disolventes ácidos o básicos tamponados, según sea apropiado. Los tiempos de retención del compuesto en tales sistemas pueden evaluarse después mediante el uso de una inyección de prueba de 30-50 µL y un gradiente estándar, y después purificarse mediante el uso de un gradiente enfocado elegido apropiadamente como se detalla a continuación, en base al tiempo de retención observado.

40

Algunos ejemplos típicos de gradientes de disolvente adecuados incluyen:

pH bajo:

- 45 Disolvente A - agua + formato de amonio 10 mM + ácido fórmico al 0,1 %
 Disolvente B - acetonitrilo + 5 % de agua + ácido fórmico al 0,1 %

pH alto:

- 50 Disolvente A: agua + formato de amonio 10 mM + solución de amoniaco al 0,1 %
 Disolvente B: acetonitrilo + 5 % de agua + solución de amoniaco al 0,1 %

Un ejemplo de un gradiente de HPLC estándar:

55

Tiempo	Caudal (ml/min)	% disolvente A	% disolvente B
0	20	90	10
0,3	20	90	10
8,5	20	2	98
12	20	2	98
12,5	0	2	98

60

Ejemplos de algunos gradientes de HPLC enfocados:

65

		% disolvente B				
		Tiempo de retención en gradiente estándar (min.)				
Tiempo	Caudal (ml/min)	0-5,2	4,9-6,6	6,3-7,5	7,3-9,5	9,3 - 12
0	20	10	10	10	10	10
0,25	20	10	10	10	10	10
0,35	20	10	20	35	45	60
10	20	45	55	65	75	98
12	20	98	98	98	98	98
12,5	0	98	98	98	98	98

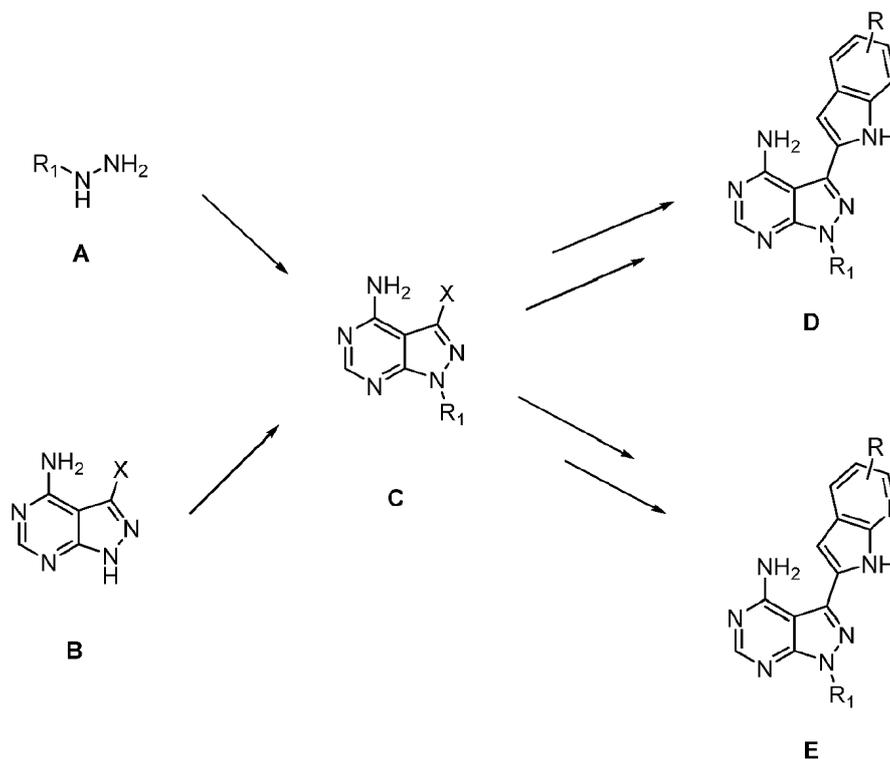
Métodos de síntesis

En el presente documento se describen varios métodos para la síntesis química de los compuestos de la presente invención. Estos y/u otros métodos bien conocidos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas para facilitar la síntesis de compuestos adicionales dentro del alcance de la presente invención.

Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, estos están disponibles comercialmente, conocidos en la bibliografía o los obtienen fácilmente los expertos en la técnica mediante el uso de procedimientos estándar. Cuando se indica que los compuestos se prepararon de forma análoga a los ejemplos anteriores o intermedios, mediante el uso de métodos generales, el experto en la materia apreciará que el tiempo de reacción, el número de equivalentes de reactivos y la temperatura pueden modificarse para cada reacción específica y que sería deseable o necesario emplear diferentes reactivos, catalizadores, técnicas de tratamiento o purificación.

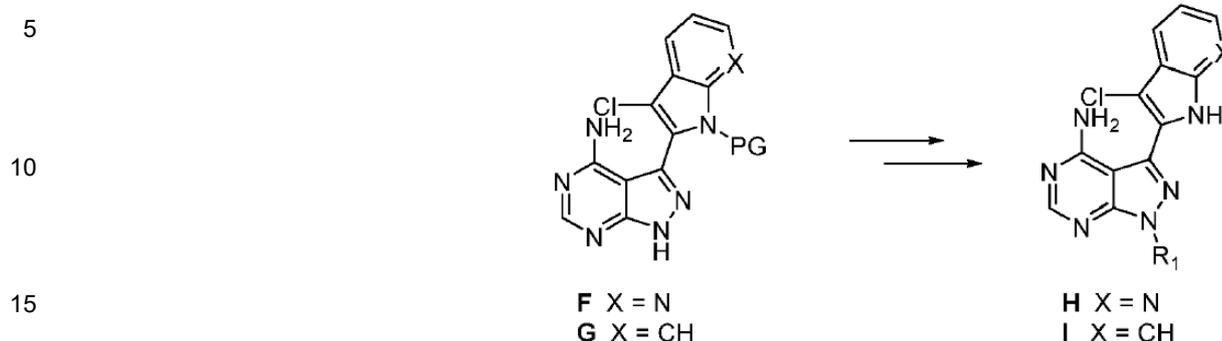
Esquemas de síntesis generales

Esquema 1 - Preparación de pirazolopirimidinas D y E



Las pirazolopirimidinas C sustituidas se prepararon mediante el procedimiento conocido de 3 etapas a partir de una hidrazina A apropiadamente sustituida (método general 1) o mediante la elaboración de la pirazolopirimidina B sin sustituir (método general 2). X es Br o I. El acoplamiento de Suzuki del producto intermedio C con derivados del ácido (aza)indolil borónico (Método general 3) devolvió los productos D o E. En los casos en los que la pareja de acoplamiento de Suzuki estaba protegida por Boc, el grupo Boc se perdió durante la etapa de Suzuki o se desprotegió formalmente mediante el uso de HCl o TFA si se obtuvieron mezclas de productos protegidos y desprotegidos. Cuando fue necesario, se llevó a cabo una elaboración adicional, tal como la cloración mediante el uso de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (Método general 4) o NCS (Método general 5).

Esquema 2 - Preparación de 3-Cl azaindolil pirazolopirimidinas G



Los productos intermedios avanzados F y G se prepararon como se describe a continuación, después se alquilaron y desprotegieron (Método general 6 o 7) como una síntesis alternativa a 3-Cl azaindoles H y 3-Cl indoles I.

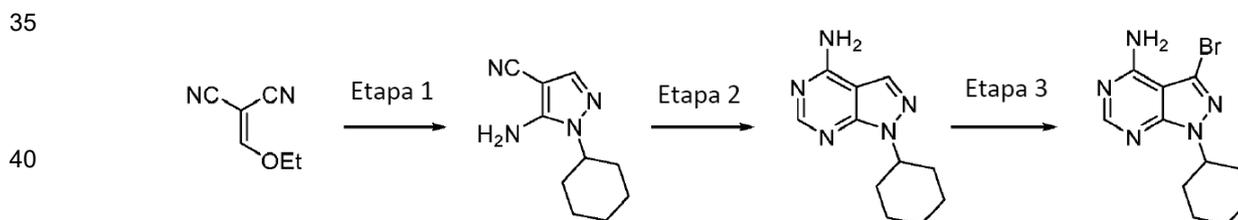
20 Métodos generales

Se proporcionan procedimientos representativos para todos los métodos generales, aunque se apreciará que se emplearán modificaciones de los procedimientos, tratamiento y aislamiento en preparaciones individuales. En particular, en los casos en los que se emplean productos intermediarios protegidos con Boc en acoplamientos de Suzuki, se incluyó un tratamiento adicional con HCl o TFA si la desprotección no se producía térmicamente en las condiciones de reacción.

30 Síntesis de productos intermedios

Método general 1 - procedimiento representativo

3-*Bromo*-1-ciclohexil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 1)



45 Etapa 1

A una mezcla de Et₃N (1,39 ml, 10 mmol) y clorhidrato de ciclohexilhidrazina (1,51 g, 10 mmol) en EtOH (35 ml) se le añadió etoximetilmalononitrilo (1,22 g, 10 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 5 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (2 x 25 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para volver el 5-amino-1-ciclohexil-pirazol-4-carbonitrilo (1,95 g, 103 %) como un sólido naranja que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,77 (tt, =J = 11,2, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (ddt, =J = 17,4, 11,4, 5,4 Hz, 6H), 1,83-1,65 (m, 1H), 1,49-1,32 (m, 1H), 1,38-1,15 (m, 2H).

55 Etapa 2

Se calentó una suspensión de 5-amino-1-ciclohexil-pirazol-4-carbonitrilo (1,95 g, 10 mmol) en formamida (15 ml) a 180 °C durante 1 h en el MW. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, después se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para devolver 1-ciclohexilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (2,01 g, 90 %) como un sólido marrón claro que se usó sin purificación adicional. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,64 (br s, 1H), 4,57 (tt, =J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 2,0-1,78 (m, 6H), 1,69 (d, =J = 13,0 Hz, 1H), 1,48-1,13 (m, 3H).

65

Etapa 3

A una suspensión de 1-ciclohexilpirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (2,01 g, 9,3 mmol) en agua (50 ml) se añadió bromo (0,95 ml, 18,5 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 4 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con bisulfito de sodio ac. al 5 % (25 ml), NaHCO₃ ac. sat. (25 ml) y salmuera (25 ml), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para devolver el compuesto del título (1,58 g, 58 %) como un sólido naranja que se usó sin purificación adicional. LCMS [M+H]⁺ 296 y 298; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 7,92 (s, 2H), 4,57 (dt, =*J* = 9,5, 5,2 Hz, 1H), 1,92-1,72 (m, 5H), 1,67 (d, =*J* = 12,9 Hz, 1H), 1,52-1,31 (m, 2H), 1,31-1,12 (m, 1H).

También se preparó por este método:

3-Bromo-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 2)



Etapa 1

1,8 g (16 %) como un sólido blanco. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,52 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 3,89 (q, =*J* = 7,2 Hz, 2H), 1,20 (t, =*J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 2

850 mg (39 %) como un sólido amarillo. LCMS [M-H]⁻ 162,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (s, 2H), 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3

870 mg (62 %) como un sólido. LCMS [M+H]⁺ 242,0 y 244,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,21 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,28 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,36 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Método general 2 - procedimiento representativo

Los agentes alquilantes comunes para preparar otros productos intermedios eran habitualmente el mesilato o el haluro requerido.

3-Bromo-1-(1-(metilsulfonyl)piperidin-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 3)

Una mezcla de 3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (1,0 g, 4,67 mmol), metanosulfonato de 1-(metilsulfonyl)piperidin-4-ilo (1,26 g, 4,90 mmol) y Cs₂CO₃ (3,04 g, 9,34 mmol) en DMF (22 ml) se calentó a 80 °C en N₂ durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se secaron en Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con DCM/MeOH y el sólido resultante se aisló por filtración, se lavó con DCM y se secó al vacío para devolver el compuesto del título (838 mg, 48 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 375 y 377; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 4,71-4,84 (m, 1H), 3,69 (br d, =*J* = 12,06 Hz, 2H), 2,99 (dt, =*J* = 3,01, 12,06 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 1,97-2,18 (m, 4H).

Método general 3 - procedimiento representativo

Las parejas de acoplamiento eran típicamente el bromuro de heteroarilo requerido, aunque en algunas ocasiones se usaron yoduros. En los casos en los que la pareja de heteroarilo no era la pirazolopirimidina, el heteroarilo correspondiente se preparó como se detalla a continuación, o mediante los métodos informados en la bibliografía, o se empleó en el acoplamiento de Suzuki.

Los ácidos o ésteres borónicos requeridos se emplearon de acuerdo con la disponibilidad comercial o la vía de síntesis y de forma variable portaban un grupo protector en el (aza)indol NH, por ejemplo, Boc o SEM.

Ejemplo 1 - 1-(*tert*-Butil)-3-(1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Una mezcla de 3-bromo-1-(*tert*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,74 mmol), ácido (1-(*tert*-butoxicarbonil)-1*H*-indol-2-il)borónico (232 mg, 0,89 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (6 mg, 0,01 mmol) y Na₂CO₃ ac. (1 M, 1,48 ml, 1,48 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las fases orgánicas combinadas se filtraron a través de celite y se concentraron al vacío para devolver un residuo que era una mezcla del material protegido con Boc y el desprotegido. El residuo se disolvió en DCM (2 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con TFA (1,0 ml,

13,46 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, se concentró al vacío y se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ sat. ac. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (2x). Las fases orgánicas combinadas se concentraron para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para devolver el compuesto del título (35 mg, 15 %) como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 307,2; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,82 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,01 Hz, 1H), 7,13-7,21 (m, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,02 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 1,79 (s, 9H).

Método general 4 - procedimiento representativo

10 Ejemplo 3 - 1-*terc*-Butil-3-(3-cloro-1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución de 1-*terc*-butil-3-(1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (63 mg, 0,21 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (20 mg, 0,10 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió una carga adicional de 1,3-dicloro-5,5-dimetilhidantoína (10 mg, 0,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se diluyó con solución de NaHCO₃ sat. ac. y se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos orgánicos combinados se concentraron al vacío para dar un residuo que se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (16 mg, 23 %) como un sólido blanco. LCMS [M-H]⁻ 339,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,54 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,10 Hz, 1H), 7,26 (br t, *J* = 8,10 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,54 Hz, 1H), 1,78 (s, 9H).

Método general 5 - procedimiento representativo

La carga estequiométrica de los agentes de cloración habitualmente dio como resultado una mezcla del producto deseado, el material de partida sin reaccionar y el producto biclorado en proporciones variables. Ocasionalmente, la relación podría mejorarse mediante el tratamiento del producto bruto con NaBH₄ en MeOH o la inclusión de DIPEA al final de la reacción. A menudo, el crudo se purificó sin manipulación adicional.

Ejemplo 7 - 3-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

30 A una solución de 3-(1*H*-indol-2-il)-1-(*trans*-4-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (79 mg, 0,19 mmol) en DMF (2,5 ml) se añadió NCS (25 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y después a 70 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La fase orgánica se filtró a través de una frita hidrófoba y se concentró al vacío para devolver el producto bruto que se purificó mediante HPLC preparativa para devolver el compuesto del título (28 mg, 33 %) como un sólido blanco. LCMS [M-H]⁻ 450,1 y 452,2; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,67 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,00 Hz, 1H), 7,27 (ddd, *J* = 1,35, 6,99, 8,22 Hz, 1H), 7,19 (ddd, *J* = 1,10, 7,02, 8,04 Hz, 1H), 6,96 (br s, 2H), 4,79-4,62 (m, 1H), 3,58 (t, *J* = 4,54 Hz, 4H), 2,36 (t, *J* = 11,39 Hz, 1H), 2,08-1,94 (m, 6H), 1,58-1,38 (m, 2H). 2 × CH₂ bajo el pico de DMSO.

Método general 6 - procedimiento representativo

Ejemplo 55 - 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Etapa 1

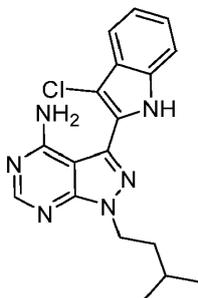
45 Una suspensión de 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,24 mmol), 2-yodopropano (25 µl, 0,25 mmol) y K₂CO₃ (134 mg, 0,97 mmol) en DMF (15 ml) se calentó a 80 °C durante 3 h. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (10 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con más agua (50 ml) y se secó para devolver 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (67 mg, 76 % puro mediante HPLC, 61 %) como un sólido beige. LCMS [M+H]⁺ 458. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Etapa 2

55 A una solución 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-isopropil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (67 mg, 0,15 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl conc. (0,14 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 20 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo se trató con NaHCO₃ ac. sat. (5 ml), después se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y concentraron *al vacío* para devolver el producto bruto que se purificó mediante fcc (0-10 % de MeOH en DCM) para devolver el compuesto del título (8 mg, 17 %) como un sólido beige. LCMS [M+H]⁺ 328; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (br, 1H), 8,37 (br d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,01 (br dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,9, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (br, 2H), 5,10 (hept, *J* = 6,6 Hz, 1H), 1,52 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H).

65

Método general 7 - procedimiento representativo

3-(3-Cloro-1*H*-indol-2-il)-1-isopentil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Etapa 1

A una solución de 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-4-amina (86 mg, 0,20 mmol) en DMF (1 ml), se añadió 1-bromo-3-metil-butano (25 μ l, 0,21 mmol) y K_2CO_3 (81 mg, 0,59 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó y se retuvo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 \times 10 ml) adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (5 \times 10 ml), se secaron y se concentraron al vacío para devolver 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-il)-1-isopentil-1*H*-pirazolo [3,4-*d*]pirimidin-4-amina (126 mg, 83 % puro mediante HPLC) como un sólido rojo. LCMS $[M+H]^+$ 485. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

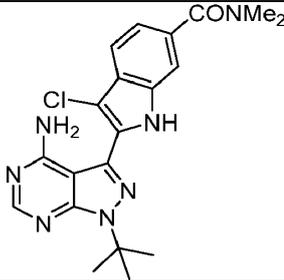
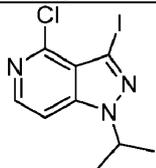
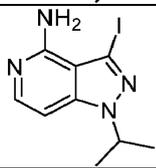
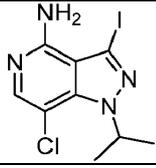
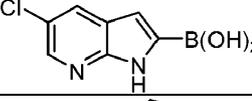
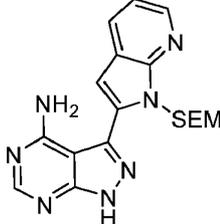
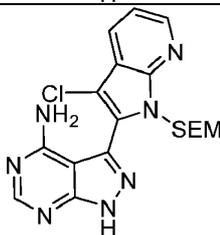
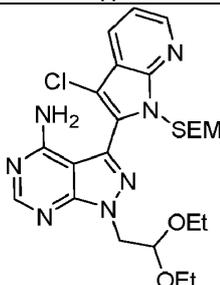
Etapa 2

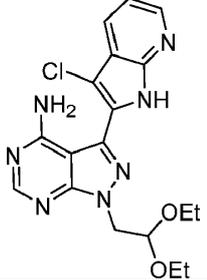
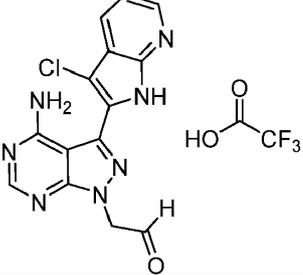
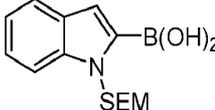
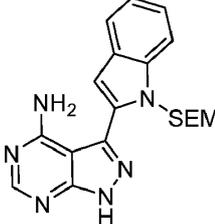
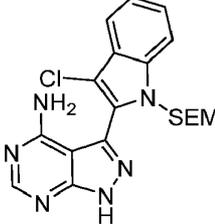
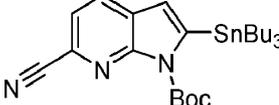
A una solución de 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-il)-1-isopentil-1*H*-pirazolo [3,4-*d*] pirimidin-4-amina (95 mg, 0,20 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió HCl conc. (0,19 ml) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 1,25 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío y el producto bruto se purificó mediante fcc (0-10 % MeOH/ NH_3 (1 %) en DCM) para devolver el compuesto del título (30 mg, 43 % de rendimiento en 2 etapas) como un sólido amarillo pálido. LCMS $[M+H]^+$ 355; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11,98 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,59 (app d, 1H), 7,50 (app d, 1H), 7,30 (ddd, $J = 8,2, 7,0, 1,2$ Hz, 1H), 7,21 (ddd, $J = 7,9, 7,0, 1,0$ Hz, 1H), 4,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,80 (app q, 2H), 1,56 (hept, $J = 6,6$ Hz, 1H), 0,94 (d, $J = 6,6$ Hz 6H). No se observan señales de NH_2 .

Tabla A - Lista de productos intermedios y sus métodos de síntesis

Producto intermedio	Nombre	Estructura	Método general
1	3-Bromo-1-ciclohexil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		1
2	3-Bromo-1-etil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		1
3	3-Bromo-1-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		2
4	3-Bromo-1-ciclobutil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		2
5	(<i>trans</i> -4-(4-Amino-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de <i>terc</i> -butilo		2
6	(<i>cis</i> -4-(4-Amino-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de <i>terc</i> -butilo		2
7	3-(4-Amino-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclopentan-1-ol		Véase abajo
8	3-Bromo-1-metil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo

Producto intermedio	Nombre	Estructura	Método general
5 10 9	Trifluoroacetato de 1-(<i>trans</i> -4-Aminociclohexil)-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
15 20 10	<i>N</i> -(<i>trans</i> -4-(4-Amino-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida		Véase abajo
25 30 11	<i>N</i> -(<i>trans</i> -4-(4-Amino-3-bromo-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida		Véase abajo
35 40 12	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carboxilato de metilo		3
45 50 13	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-6-carboxilato de metilo		5
55 60 65 14	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-6-carbaldehído		Véase abajo

Producto intermedio	Nombre	Estructura	Método general
5 15	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-3-cloro- <i>N,N</i> -dimetil-1 <i>H</i> -indol-6-carboxamida		Véase abajo
15 16	4-Cloro-3-yodo-1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridina		Véase abajo
20 17	3-Yodo-1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-amina		Véase abajo
30 18	7-Cloro-3-yodo-1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-amina		Véase abajo
35 19	Ácido (5-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)borónico		Véase abajo
40 20	3-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
45 21	3-(3-Cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
55 22	3-(3-Cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo

Producto intermedio	Nombre	Estructura	Método general
5 23	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
15 20 24	Trifluoroacetato de 2-(4-amino-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)acetaldehído		Véase abajo
25 25	Ácido (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)borónico		Véase abajo
30 35 26	3-(1-((2-(Trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
40 45 27	3-(3-Cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
45 50 28	6-Ciano-2-tributilestannil-pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		Véase abajo

50

55

60

65

Tabla B - Lista de productos intermedios preparados mediante el uso de métodos generales

Producto intermedio	(%)	Aducto	m/z	¹ H NMR (300 o 400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ
4	48	[M-H] ⁻	266 y 268	8,20 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,24 (p, =J = 8,5 Hz, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,47-2,28 (m, 2H), 1,85 (td, =J = 10,1, 5,6 Hz, 2H).
5	20	[M-H] ⁻	409 y 411	8,20 (s, 1H), 6,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,59-4,47 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 4H), 1,39 (s, 13H). CH oculto bajo el pico de HOD.
6	41	[M-H] ⁻	409 y 411	ND
12	31	[M+H] ⁺	365	*9,09 (br s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 (dd, =J = 1,40, 8,36 Hz, 1H), 7,69 (d, =J = 8,36 Hz, 1H), 6,93 (dd, =J = 0,85, 2,08 Hz, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 1,86 (s, 9H).
13	24	[M-H] ⁻	397,1	12,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (dd, J = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,84-7,74 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 1,79 (s, 9H).
20	56	[M+H] ⁺	382	ND
21	74	[M+H] ⁺	416	ND
26	37	[M+H] ⁺	381	ND
27	30	[M+H] ⁺	415	ND
ND = sin datos				
* ¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ				

Síntesis de otros productos intermedios

3-(4-Amino-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclopentan-1-ol (Producto intermedio 7) Etapa 1

A una solución de 3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (2,00 g, 9,34 mmol) y 2-ciclopenten-1-ona (1,53 g, 18,69 mmol) en THF (20 ml) se añadió HfCl₄ (111 mg, 0,3 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 15 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para devolver el producto bruto que se purificó mediante fcc para devolver 3-(4-amino-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclopentan-1-ona (750 mg, 27 %) que se usó sin purificación adicional.

Etapa 2

A una solución de 3-(4-amino-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclopentan-1-ona (750 mg, 2,5 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaBH₄ (105 mg, 2,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. El residuo se trató con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para devolver el compuesto del título (750 mg, 100 %). LCMS [M-H]⁻ 298,6; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,19 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,07 (p, =J = 8,2 Hz, 1H), 4,86 (d, =J = 4,8 Hz, 1H), 4,17 (h, =J = 6,0 Hz, 1H), 2,36 (ddd, =J = 13,0, 8,4, 6,5 Hz, 1H), 2,19-1,63 (m, 5H). La proporción aproximada de 9:1 de isómeros pero sin asignar si *cis* o *trans* es el isómero principal.

3-Bromo-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 8)

A una suspensión de 3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (1,75 g, 8,18 mmol), trifetilfosfina (4,29 g, 16,35 mmol) y MeOH (1 ml) en THF (50 ml) a 0 °C se añadió DIAD (3,22 ml, 16,35 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 días (por conveniencia) y después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en HCl ac. (1 M, 50 ml) y se lavó con EtOAc (2 × 50 ml). La fase acuosa se basificó con NaOH ac. (1 M, 50 ml) y después se extrajo con 20 % de MeOHdisc:DCM (3 × 50 ml). Los orgánicos combinados se filtraron a través de una frita hidrófoba y después se concentraron al vacío para devolver el compuesto del título (1,16 g, 62 %) como un polvo amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS [M+H]⁺ 228,0 y 230,0; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,22 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

Trifluoroacetato de 1-(*trans*-4-aminociclohexil)-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 9)

A una solución de (*trans*-4-(4-amino-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 2,07 mmol) en DCM (30 ml) se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (10,0 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas y después se concentró al vacío para dar el compuesto del título (900 mg, 98 %) que se usó sin purificación adicional.

N-(trans-4-(4-Amino-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)ciclohexil) ciclopropanocarboxamida (Producto intermedio 10)

A una solución de trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (900 mg, 2,03 mmol) en DCM (20 ml) se añadió Et₃N (1,41 ml, 10,15 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (233 mg, 2,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron y concentraron al vacío para devolver el producto bruto que se purificó mediante fcc para devolver el producto del título (513 mg, 67 %).

3-Bromo-1-(trans-4-morfolinociclohexil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 11)

A una solución de trifluoroacetato de 1-(trans-4-aminociclohexil)-3-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (715 mg, 1,33 mmol) en DMF (10 ml) se añadió K₂CO₃ (916 mg, 6,63 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C y se mantuvo durante 0,5 h. Se añadió gota a gota bis(2-bromoetil)éter (923 mg, 3,98 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con agua (50 ml), se agitó durante 30 min y después se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y después se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante fcc (0-5 % de MeOH en DCM) para devolver el compuesto del título (272 mg, 54 %) como un sólido blanquecino. LCMS [M-H]⁻ 379,1 y 381,1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,58 (dt, *J* = 10,5, 5,1 Hz, 1H), 3,57 (t, *J* = 4,5 Hz, 4H), 2,32 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 6H), 1,48-1,31 (m, 2H). 4 x H ocultos bajo los picos de DMSO y HOD.

2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-carbaldehído (Producto intermedio 14)

A una solución de (2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-il)metanol (200 mg, 0,539 mmol) en DCM (3 ml) se añadió gota a gota una suspensión de DMP (274 mg, 0,647 mmol) en DCM (3 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se diluyó con NaOH ac. (1,0 M, 30 ml) y se agitó durante 15 min más. Se añadió EtOAc (30 ml) y se separó la mezcla bifásica. La capa orgánica se lavó con agua (30 ml), salmuera (30 ml), después se secó y se concentró al vacío para devolver el compuesto del título como un sólido marrón (146 mg, 80 % puro mediante HPLC, 74 % de rendimiento) LCMS [M+H]⁺ 369. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-*N,N*-dimetil-1*H*-indol-6-carboxamida (Producto intermedio 15)

A una solución de 2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,21 mmol) en THF (5 ml) se añadió solución de dimetilamina (2 M en THF, 0,43 ml, 0,8500 mmol) seguido de solución de AlMe₃ (2,0 M en hexano, 0,43 ml, 0,85 mmol) gota a gota a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 45 °C durante 5,5 h. Se añadió más solución de dimetilamina (2 M en THF, 0,43 ml, 0,8500 mmol) y la mezcla se calentó durante 0,5 h adicionales. La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió gota a gota solución ac. al 20 % de sal de Rochelle (10 ml) (precaución: efervescencia inicial). La mezcla se agitó durante 15 min, después se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (25 ml) y salmuera (25 ml), se filtraron a través de una frita hidrófoba y después se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-10 % de MeOH en EtOAc). El producto bruto se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (57 mg, 65 %) como un polvo blanco. LCMS [M-H]⁻ 410,3; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,05 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 0,71, 8,21 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 0,67 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,39, 8,21 Hz, 1H), 6,97 (br s, 2H), 3,00 (s, 6H), 1,79 (s, 9H).

4-Cloro-3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (Producto intermedio 16)

A una suspensión de 4-cloro-3-yodo-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (859 mg, 2,92 mmol) y K₂CO₃ (605 mg, 4,38 mmol) en acetonitrilo (45 ml) se añadió 2-yodopropano (0,292 ml, 2,92 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre NH₄Cl ac sat (20 ml) y EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y se retuvo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml) adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El residuo obtenido se purificó mediante fcc (0-100 % de EtOAc en isohexano) para devolver el compuesto del título (478 mg, 51 %) como un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺ 322; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,15 (d, =*J* = 6,0 Hz, 1H), 7,31 (d, =*J* = 6,0 Hz, 1H), 4,78 (hept, =*J* = 6,7 Hz, 1H), 1,60 (d, =*J* = 6,7 Hz, 6H).

3-Yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (Producto intermedio 17)

A una solución de 4-cloro-3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridina (4,56 g, 13,9 mmol en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió NH₄OH (NH₃ al 28 %, 205 ml) y la suspensión resultante se calentó en un recipiente a presión de 500 ml sellado a 140 °C durante 19 h. Se añadió NH₄OH (NH₃ al 28 %, 100 ml) adicional y la mezcla se calentó a 120 °C durante 18 h. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción se concentró al vacío y el sólido resultante se

suspendió con EtOAc, se filtró, se lavó con EtOAc (20 ml) adicional y se secó para devolver el compuesto del título (4,10 g, 98 %) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]⁺ 302; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (d, =*J* = 6,3 Hz, 1H), 7,35 (br, 2H), 6,99 (d, =*J* = 6,3 Hz, 1H), 4,84 (hept, =*J* = 6,6 Hz, 1H), 1,42 (d, =*J* = 6,6 Hz, 6H).

5 7-Cloro-3-yodo-1-isopropil-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-4-amina (Producto intermedio 18)

A 3-yodo-1-isopropil-pirazolo[4,3-*c*] piridin-4-amina (200 mg, 0,66 mmol) en MeCN (5 ml) se le añadió NCS (89 mg, 0,66 mmol) y la solución resultante se agitó a 70 °C durante 3 h. El disolvente se concentró al vacío y el residuo obtenido se purificó mediante fcc (0-20 % de MeOH en DCM) para devolver el compuesto del título (80 mg, 36 %) como un sólido marrón. LCMS [M+H]⁺ 336; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (s, 1H), 6,53 (br, 2H), 5,46 (hept, =*J* = 6,5 Hz, 1H), 1,46 (d, =*J* = 6,5 Hz, 6H).

Ácido (5-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)borónico (Producto intermedio 19)

15 A una solución de 5-cloropirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (200 mg, 0,784 mmol) y borato de triisopropilo (240 µl, 0,784 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C se añadió LDA (1,0 M, 1,0 ml). La mezcla resultante se mantuvo a 0 °C durante 1,5 h, después se inactivó mediante la adición de AcOH:agua (1:2, 3 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se neutralizó mediante la adición de NaHCO₃ sat. acuoso y se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y se retuvo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml) adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (2 × 10 ml), salmuera (2 × 10 ml), se secaron y se concentraron al vacío hasta el compuesto del título (184 mg) como un sólido marrón. Este material se usó en etapas posteriores sin purificación ni análisis.

25 3-(3-Cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 22)

A una solución de 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (200 mg, 0,48 mmol) y K₂CO₃ (268 mg, 1,94 mmol) en DMF (15 ml) se añadió 2-bromo-1,1-dietoxi-etano (73,9 ml, 0,529 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 80 °C durante 18 h. La mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (50 ml) y salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con más salmuera (3 × 50 ml), se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-15 % de EtOAc en DCM) para devolver el compuesto del título (143 mg, 55 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 532; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,48 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,76 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,65 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H), 5,03 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 4,53-4,43 (m, 2H), 3,72-3,62 (m, 2H), 3,49-3,41 (m, 2H), 3,32-3,25 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 1,03 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H), 0,68-0,55 (m, 2H), -0,25 (s, 9H). No se observan señales de NH₂.

3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (Producto intermedio 23)

40 A una solución de 3-(3-cloro-1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (130 mg, 0,244 mmol) en EtOH (5 ml) se añadió HCl conc. (0,23 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 73 h. Se añadió Na₂CO₃ (500 mg, 4,76 mmol), la mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El sólido obtenido se trituró con DCM (15 ml), se filtró y se secó para devolver el compuesto del título (77 mg, 76 % puro mediante HPLC, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]⁺ 402. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Trifluoroacetato de 2-(4-amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)acetaldehído (Producto intermedio 24)

50 A una suspensión de 3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2,2-dietoxietil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (77 mg, 0,19 mmol) en agua (1,5 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,5 ml, 0,19 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C en un tubo sellado en el microondas durante 1 h. El disolvente se concentró al vacío para devolver el compuesto del título (180 mg, 88 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS [M+H₃O]⁺ 346. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

55 Ácido (1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1*H*-indol-2-il)borónico (Producto intermedio 25)

A una solución de 2-(indol-1-ilmetoxi)etil-trimetilsilano (3,60 g, 14,3 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *tert*-butil litio (1,7 M en pentano, 12,0 ml). La mezcla resultante se mantuvo a -78 °C durante 5 min, se calentó a temperatura ambiente durante 30 min, después se volvió a enfriar a -78 °C y se trató con borato de triisopropilo (6,00 ml, 25,8 mmol). La mezcla que se formó se mantuvo a -78 °C durante 10 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. Se añadió cuidadosamente NH₄Cl ac. sat. (150 ml), seguido de EtOAc (100 ml) y la mezcla bifásica se separó. La capa orgánica se separó y se retuvo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 × 100 ml) adicional. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron y se concentraron al vacío para devolver el compuesto del título (4,10 g, 50 % puro mediante HPLC) como una goma roja. LCMS [M+H]⁺ 292. Este material se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

6-Ciano-2-tributylestannil-pirrol[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (Producto intermedio 28)

A una solución de 6-cianopirrol[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato de *tert*-butilo (1,25 g, 5,14 mmol) y tributil(cloro)estannano (1,70 ml, 6,27 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C se añadió gota a gota LDA (2,0 M en THF, 3,7 ml) durante 10 min. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 h. Se añadieron agua (50 ml) y MTBE (50 ml) y se separó la mezcla bifásica. Después, los extractos orgánicos se lavaron con NaF ac. (10 % en peso, 50 ml), salmuera (50 ml), se secaron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-25 % de DCM en isohexano) para devolver el compuesto del título (1,17 g, 90 % puro mediante ¹H NMR, 43 % de rendimiento) como un aceite incoloro. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,85 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 1,72 (s, 9H), 1,57-1,46 (m, 6H), 1,37-1,26 (m, 6H), 1,21-1,02 (m, 6H), 0,89 (t, *J* = 7,3 Hz, 9H).

Compuestos finales

15

20

25

30

35

40

45

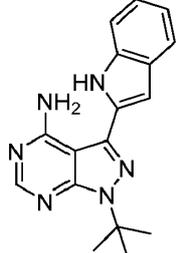
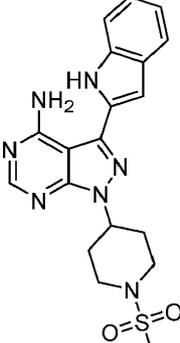
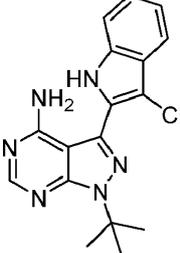
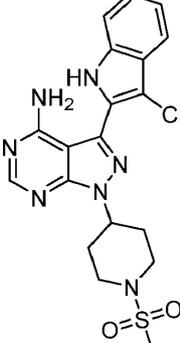
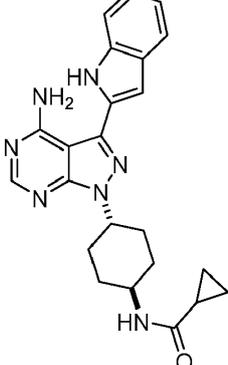
50

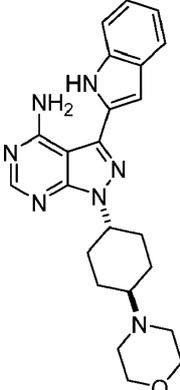
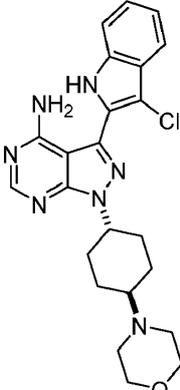
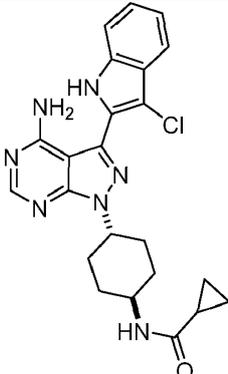
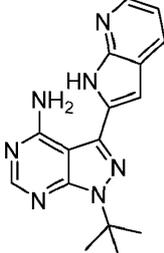
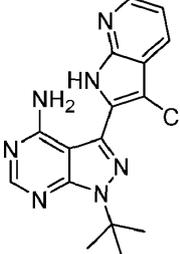
55

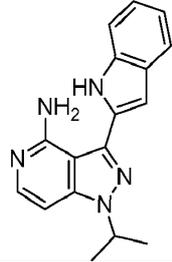
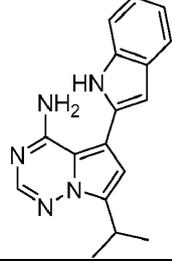
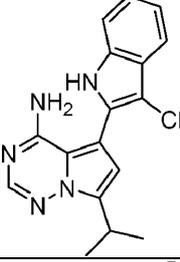
60

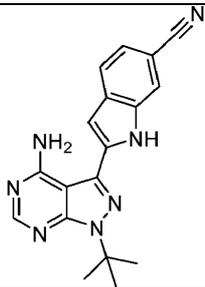
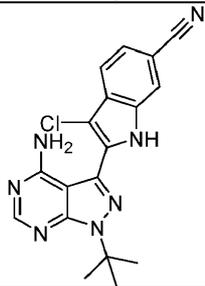
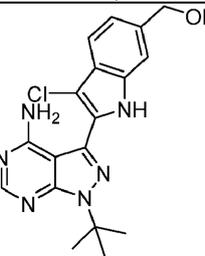
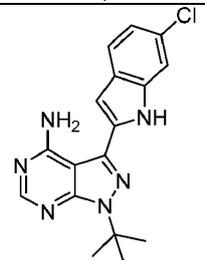
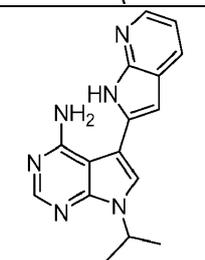
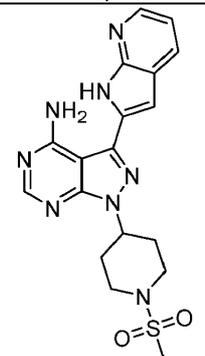
65

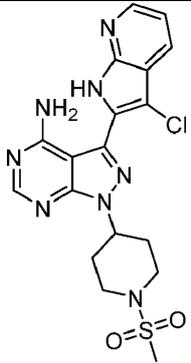
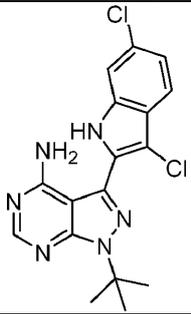
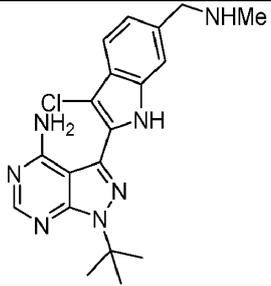
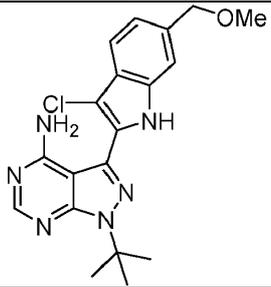
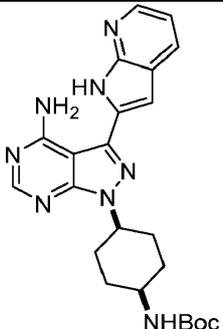
Tabla C - Lista de ejemplos y sus métodos de síntesis

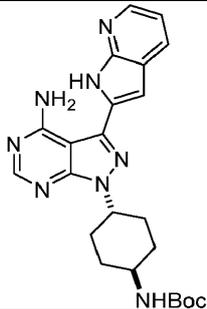
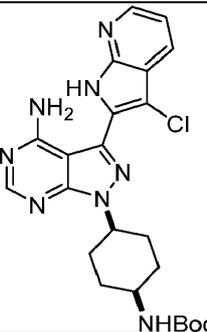
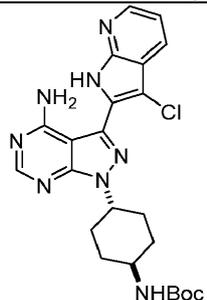
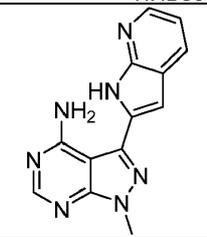
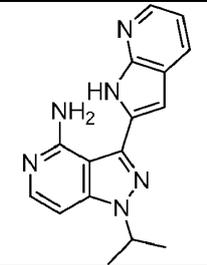
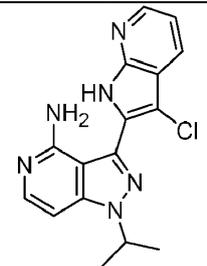
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 10 1	1-(<i>tert</i> -Butil)-3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
15 20 2	3-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
30 3	1- <i>tert</i> -Butil-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		4
40 45 4	3-(3-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-(1-metilsulfonil-4-piperidil)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		4
50 55 60 5	<i>N</i> -(<i>trans</i> -4-(4-Amino-3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida		3

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 10 15 6	3-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-1-(<i>trans</i> -4-morfolinociclohexil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
20 25 30 7	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-(<i>trans</i> -4-morfolinociclohexil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
35 40 45 8	<i>N</i> -[4-[<i>trans</i> -4-Amino-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)]pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida		5
50 55 9	1- <i>tert</i> -butil-3-{1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
60 65 10	1- <i>tert</i> -butil-3-{3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5

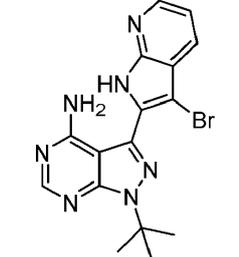
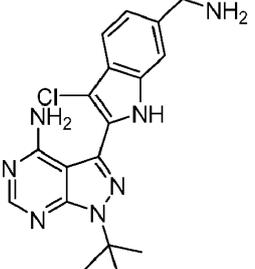
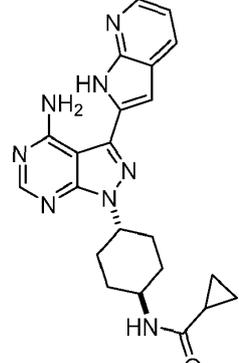
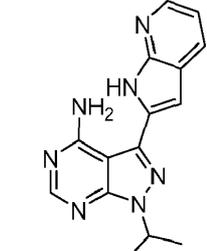
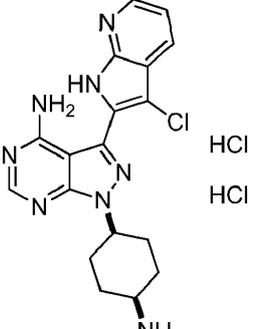
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 11	3-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-amina		3
15 12	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-amina		5
25 13	5-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-4-amina		3
35 14	5-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrolo[2,1- <i>f</i>][1,2,4]triazin-4-amina		5
45 15	3-(6-Bromo-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
55 16	3-(6-Bromo-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 17	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo		3
15 18	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitrilo		5
25 19	(2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-6-il)metanol		Véase abajo
35 20	1-(<i>terc</i> -butil)-3-(6-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
45 21	7-Isopropil-5-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
55 22	1-(1-Metanosulfonilpiperidin-4-il)-3-{1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 10 15 23	3-{3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il}-1-(1-metanosulfonilpiperidin-4-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
20 25 24	1- <i>terc</i> -butil-3-(3,6-dicloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
30 35 25	1- <i>terc</i> -Butil-3-{3-cloro-6-[(metilamino)metil]-1 <i>H</i> -indol-2-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
40 45 26	1- <i>terc</i> -Butil-3-[3-cloro-6-(metoximetil)-1 <i>H</i> -indol-2-il]-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
50 55 60 27	<i>N</i> -[cis-4-(4-amino-3-{1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il}-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de <i>terc</i> -butilo		3

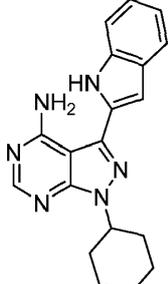
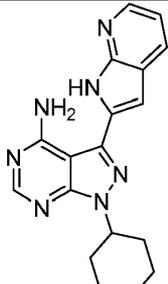
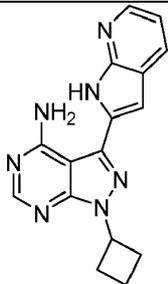
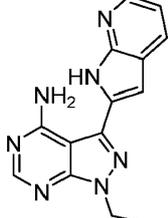
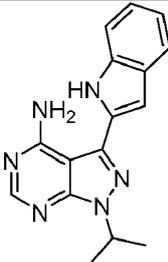
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 28	<i>(trans-4-(4-amino-3-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de terc-butilo</i>		3
15 20 25 29	<i>N-[cis-4-(4-amino-3-(3-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato</i>		5
30 30 35 30	<i>N-[trans-4-(4-amino-3-(3-cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo</i>		5
40 31	1-metil-3-{1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina		3
45 50 32	1-Isopropil-3-(1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina		3
55 60 33	3-(3-Cloro-1H-pirroló[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina		5

65

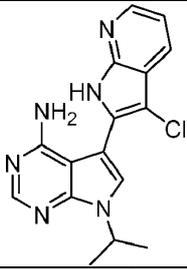
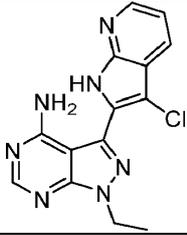
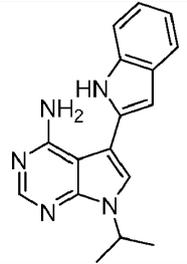
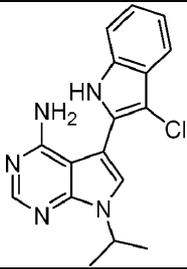
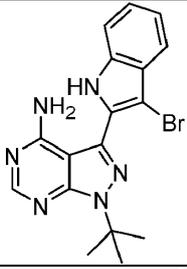
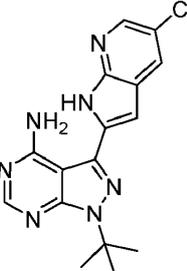
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 34	3-(3-Bromo-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
10 15 35	3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
25 30 36	<i>N</i> -(<i>trans</i> -4-(4-Amino-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida		3
35 40 37	1-Isopropil-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
50 55 38	Diclorhidrato de 1-(<i>cis</i> -4-aminociclohexil)-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo

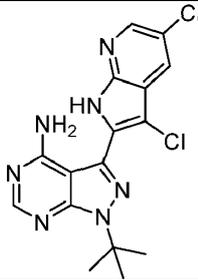
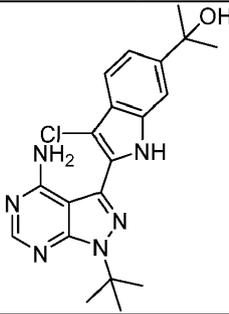
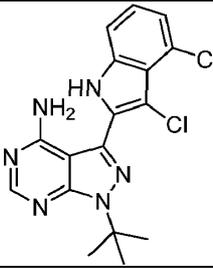
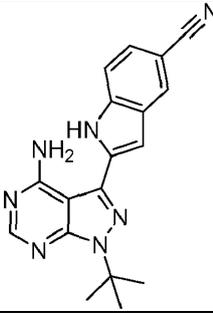
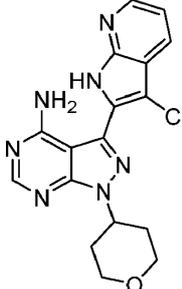
60

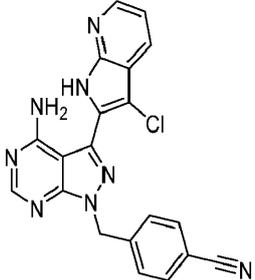
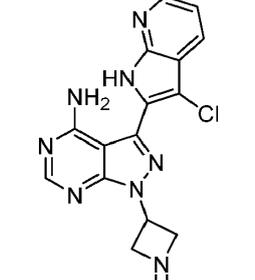
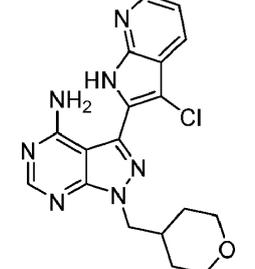
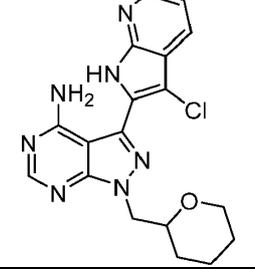
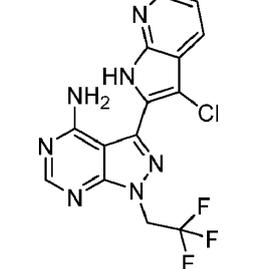
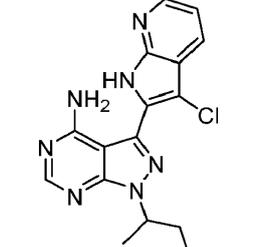
65

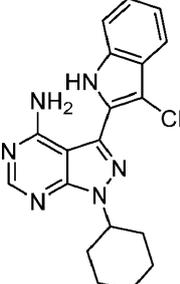
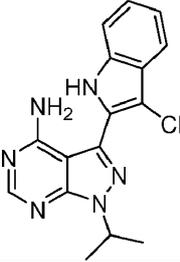
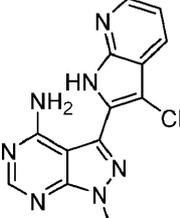
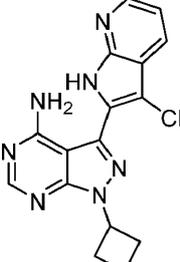
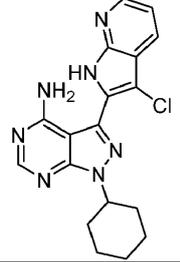
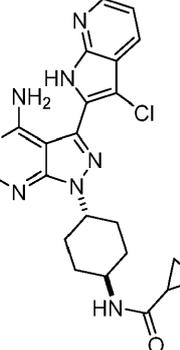
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 39	1-Ciclohexil-3-(1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
15 20 40	3-[4-Amino-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il]ciclopentanol		3
25 30 41	1-Ciclohexil-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
35 40 42	1-Ciclobutil-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
45 50 43	1-Etil-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
55 60 44 (comparativo)	3-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3

65

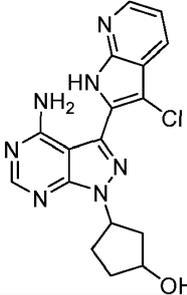
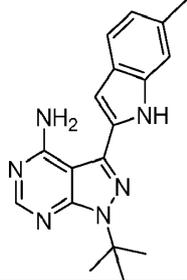
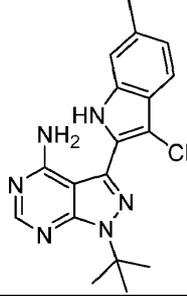
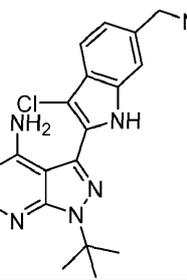
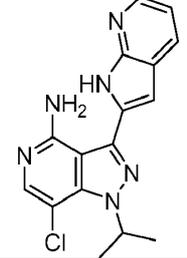
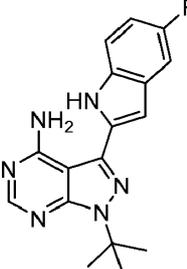
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 45	5-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
15 46	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-etil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
25 47	5-(1 <i>H</i> -Indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
35 48	5-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
45 49	3-(3-Bromo-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
55 50	1-(<i>terc</i> -Butil)-3-(5-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3

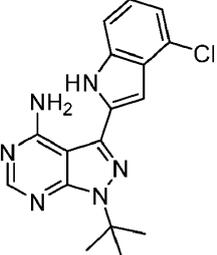
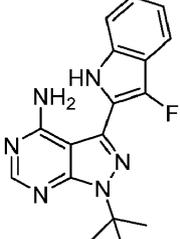
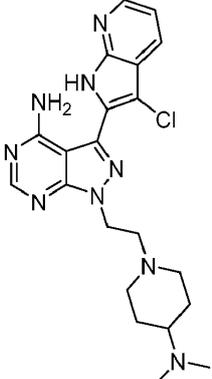
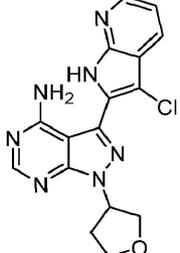
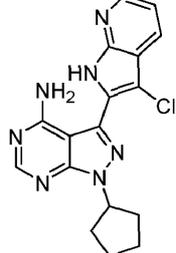
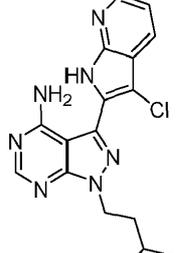
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5	51 1-(<i>tert</i> -Butil)-3-(3,5-dicloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
15	52 2-(2-(4-Amino-1-(<i>tert</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-3-cloro-1 <i>H</i> -indol-6-il)propan-2-ol		Véase abajo
25	53 1- <i>tert</i> -Butil-3-(3,4-dicloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
35	54 2-(4-Amino-1- <i>tert</i> -butil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-1 <i>H</i> -indol-5-carbonitrilo		3
50	55 3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-isopropil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
60	56 3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6

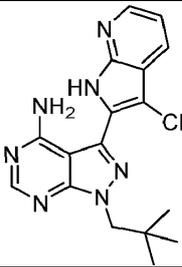
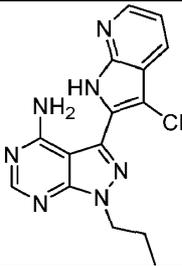
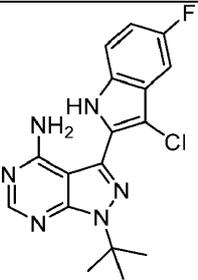
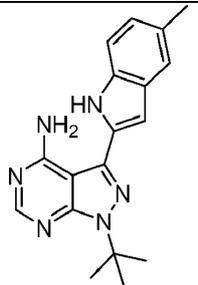
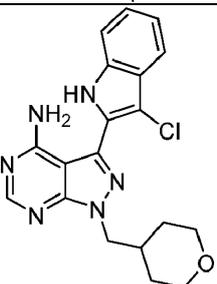
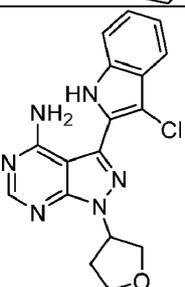
EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 10 57	4-((4-Amino-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il)metil)benzonitrilo		6
15 20 58	1-(Azetidin-3-il)-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
25 30 59	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
35 40 60	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-2-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
45 50 61	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
60 65 62	1-(sec-Butil)-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 63	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		4
15 64	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		4
25 65	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-metil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
35 66	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-ciclobutil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
45 67	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
55 68	<i>N</i> -[<i>trans</i> -4-[4-Amino-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida		5

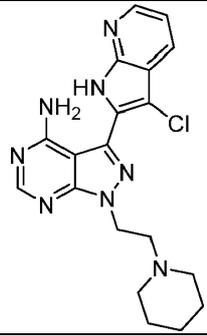
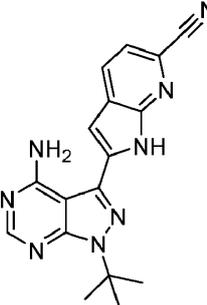
65

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 69	3-[4-Amino-3-(3-cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-1-il]ciclopentanol		5
15 20 70	1- <i>tert</i> -Butil-3-(6-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
25 30 71	1- <i>tert</i> -Butil-3-(3-cloro-6-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
35 40 72	1-(<i>tert</i> -Butil)-3-(3-cloro-6-((dimetilamino)metil)-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
50 73	7-Cloro-1-isopropil-3-(1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[4,3- <i>c</i>]piridin-4-amina		3
60 74	1- <i>tert</i> -Butil-3-(5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 75	1- <i>terc</i> -Butil-3-(4-cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
15 76	1-(<i>terc</i> -Butil)-3-(3-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
25 77	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
40 78	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
50 79	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-ciclopentil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
60 80	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-isopentil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 81	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-neopentil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
15 82	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-propil-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		6
25 83	1- <i>terc</i> -Butil-3-(3-cloro-5-fluoro-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		5
35 84	1- <i>terc</i> -Butil-3-(5-metil-1 <i>H</i> -indol-2-il)pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		3
45 85	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-((tetrahidro-2 <i>H</i> -piran-4-il)metil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		7
55 86	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -indol-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		7

65

EJEMPLO	Nombre	Estructura	Método general
5 87	3-(3-Cloro-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridin-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1 <i>H</i> -pirazol[3,4- <i>d</i>]pirimidin-4-amina		Véase abajo
20 88	2-(4-Amino-1-(<i>terc</i> -butil)-1 <i>H</i> -pirazolo[3,4- <i>d</i>]pirimidin-3-il)-1 <i>H</i> -pirrolo[2,3- <i>b</i>]piridina-6-carbonitrilo		Véase abajo

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 925 698 T3

Tabla D - Ejemplos preparados mediante el uso de métodos generales

Ejemplo	Fórmula	PM	Aducto	m/z	Rendimiento (%)
2	C ₁₉ H ₂₁ N ₇ O ₂ S	411,48	[M-H] ⁻	410,1	76
4	C ₁₉ H ₂₀ CIN ₇ O ₂ S	445,93	[M-H] ⁻	444,1	11
5	C ₂₃ H ₂₅ N ₇ O	415,49	[M-H] ⁻	414,2	62
6	C ₂₃ H ₂₇ N ₇ O	417,51	[M-H] ⁻	416,2	76
8	C ₂₃ H ₂₄ CIN ₇ O	449,94	[M-H] ⁻	448,2	26
9	C ₁₆ H ₁₇ N ₇	307,35	[M+H] ⁺	308,3	53
10	C ₁₆ H ₁₆ CIN ₇	341,8	[M+H] ⁺	342,3	12
11	C ₁₇ H ₁₇ N ₅	291,35	[M+H] ⁺	292,4	35
12	C ₁₇ H ₁₆ CIN ₅	325,8	[M+H] ⁺	324,3	43
13	C ₁₇ H ₁₇ N ₅	291,35	[M+H] ⁺	292,3	78
14	C ₁₇ H ₁₆ CIN ₅	325,8	[M+H] ⁺	326,3	5
15	C ₁₆ H ₁₅ BrN ₆	371,23	[M+H] ⁺	373,1	38
16	C ₁₆ H ₁₄ BrCIN ₆	405,68	[M+H] ⁺	407,1	23
17	C ₁₈ H ₁₇ N ₇	331,37	[M+H] ⁺	332,4	38
18	C ₁₈ H ₁₆ CIN ₇	365,82	[M+H] ⁺	366,4	80
20	C ₁₇ H ₁₇ CIN ₆	340,81	[M+H] ⁺	341,1	37
21	C ₁₆ H ₁₆ N ₆	292,34	[M-H] ⁻	291,2	6
22	C ₁₈ H ₂₀ N ₆ O ₂ S	412,47	[M+H] ⁺	413,2	44
23	C ₁₈ H ₁₉ CIN ₈ O ₂ S	446,91	[M+H] ⁺	447,1	20
24	C ₁₇ H ₁₆ C ₁₂ N ₆	375,26	[M+H] ⁺	375,2	42
25	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂	448,52	[M-H] ⁻	447,3	21
27	C ₂₃ H ₂₈ N ₈ O ₂	448,52	[M-H] ⁻	447,3	75
28	C ₂₃ H ₂₇ CIN ₈ O ₂	482,97	[M-H] ⁻	481,3	39
29	C ₂₃ H ₂₇ CIN ₈ O ₂	482,97	[M-H] ⁻	481,3	33
30	C ₁₃ H ₁₁ N ₇	265,27	[M+H] ⁺	266,1	50
31	C ₁₆ H ₁₆ N ₆	292,34	[M+H] ⁺	293,3	39
32	C ₁₆ H ₁₅ CIN ₆	326,78	[M+H] ⁺	327,3	3
33	C ₂₂ H ₂₄ N ₈ O	416,48	[M+H] ⁺	417,7	38
36	C ₁₅ H ₁₅ N ₇	293,33	[M-H] ⁻	292,7	32
37	C ₁₉ H ₂₀ N ₆	332,4	[M+H] ⁺	333,8	53
39	C ₁₇ H ₁₇ N ₇ O	335,36	[M-H] ⁻	334,7	33
40	C ₁₈ H ₁₉ N ₇	333,39	[M-H] ⁻	332,7	39
41	C ₁₆ H ₁₅ N ₇	305,34	[M-H] ⁻	304,7	33
42	C ₁₄ H ₁₃ N ₇	279,3	[M-H] ⁻	278,6	52
43	C ₁₆ H ₁₆ N ₆	292,34	[M-H] ⁻	291,7	58
44 (comparativo)	C ₁₆ H ₁₅ CIN ₆	326,78	[M-H] ⁻	325,7	2
45	C ₁₄ H ₁₂ CIN ₇	313,74	[M-H] ⁻	312,6	73
46	C ₁₇ H ₁₇ N ₅	291,35	[M+H] ⁺	292,7	43
47	C ₁₇ H ₁₆ CIN ₅	325,8	[M+H] ⁺	326,7	8
48	C ₁₆ H ₁₆ CIN ₇	341,8	[M+H] ⁺	342,4	10
49	C ₁₆ H ₁₅ C ₁₂ N ₇	376,24	[M+H] ⁺	376,3	25
50	C ₁₇ H ₁₆ C ₁₂ N ₆	375,26	[M+H] ⁺	375,6	22
51	C ₁₈ H ₁₇ N ₇	331,37	[M-H] ⁻	330,8	44
52	C ₁₇ H ₁₆ CIN ₇ O	369,81	[M+H] ⁺	369,9	9
53	C ₂₀ H ₁₃ CIN ₈	400,82	[M+H] ⁺	400,9	9
54	C ₁₅ H ₁₃ CIN ₈	340,77	[M+H] ⁺	341,4	6
55	C ₁₈ H ₁₈ CIN ₇ O	383,83	[M+H] ⁺	384,3	13
56	C ₁₈ H ₁₈ CIN ₇ O	383,83	[M+H] ⁺	384,4	6
57	C ₁₄ H ₉ CIF ₃ N ₇	367,72	[M+H] ⁺	368,3	5
58	C ₁₆ H ₁₆ CIN ₇	341,8	[M+H] ⁺	342,3	19
59	C ₁₉ H ₁₉ CIN ₆	366,85	[M+H] ⁺	367,7	3
60	C ₁₆ H ₁₅ CIN ₆	326,78	[M+H] ⁺	327,7	3
61	C ₁₃ H ₁₀ CIN ₇	299,72	[M-H] ⁻	298,6	5
62	C ₁₆ H ₁₄ CIN ₇	339,78	[M+H] ⁺	340,3	43
63	C ₁₈ H ₁₈ CIN ₇	367,84	[M-H] ⁻	366,7	2
64	C ₂₂ H ₂₃ CIN ₈ O	450,92	[M-H] ⁻	449,7	39
65	C ₁₇ H ₁₆ CIN ₇ O	369,81	[M-H] ⁻	368,7	14
66	C ₁₈ H ₂₀ N ₆	320,39	[M-H] ⁻	319,8	2
67	C ₁₈ H ₁₉ CIN ₆	354,84	[M-H] ⁻	353,7	11
68	C ₁₆ H ₁₅ CIN ₆	326,78	[M+H] ⁺	327,3	6

Ejemplo	Fórmula	PM	Aducto	m/z	Rendimiento (%)
74	C ₁₇ H ₁₇ FN ₆	324,36	[M+H] ⁺	323,7	42
75	C ₁₇ H ₁₇ CIN ₆	340,81	[M+H] ⁺	341,7	18
78	C ₁₆ H ₁₄ CIN ₇ O	355,78	[M+H] ⁺	356,1	15
79	C ₁₇ H ₁₆ CIN ₇	353,81	[M+H] ⁺	354,4	27
80	C ₁₇ H ₁₈ CIN ₇	355,82	[M+H] ⁺	356,4	16
81	C ₁₇ H ₁₈ CIN ₇	355,82	[M+H] ⁺	356,3	8
82	C ₁₅ H ₁₄ CIN ₇	327,77	[M+H] ⁺	328,3	13
83	C ₁₇ H ₁₆ ClFN ₆	358,8	[M+H] ⁺	359,7	22
84	C ₁₈ H ₂₀ N ₆	320,39	[M+H] ⁺	321,7	27
85	C ₁₉ H ₁₉ CIN ₆ O	382,85	[M+H] ⁺	383,5	53
86	C ₁₇ H ₁₅ CIN ₆ O	354,79	[M+H] ⁺	354,9	34

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 925 698 T3

Tabla E – datos de ¹H NMR para los ejemplos

EJEMPLO	¹ H NMR (300 o 400 MHz, DMSO-d ₆) δ
5	2 11,60 (br s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,17 (dt, J = 1,18, 7,56 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,83-4,97 (m, 1H), 3,75 (br d, J = 12,24 Hz, 2H), 2,99-3,10 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,18-2,37 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 2H).
	4 11,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,24-7,31 (m, 1H), 7,16-7,24 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 3,74 (br d, J = 12,24 Hz, 2H), 3,06 (br t, J = 11,82 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,09-2,31 (m, 4H).
10	5 11,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 0,98, 8,12 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 1,24, 7,05, 8,16 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 1,08, 7,01, 7,97 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,72 (t, J = 11,17 Hz, 1H), 3,76-3,63 (m, 1H), 2,21-2,05 (m, 2H), 2,05-1,94 (m, 4H), 1,62-1,38 (m, 2H), 0,73-0,57 (m, 4H). NH ₂ no visible.
15	6 11,56 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,03, 8,08 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 1,24, 6,98, 8,20 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 1,10, 7,01, 7,99 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,76-4,61 (m, 1H), 3,59 (t, J = 4,55 Hz, 4H), 2,35 (t, J = 11,42 Hz, 1H), 2,21-1,91 (m, 6H), 1,57-1,39 (m, 2H). 2 × CH ₂ bajo el pico de DMSO. NH ₂ no visible.
20	8 11,88 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 7,62 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,73 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,13 Hz, 1H), 7,27 (ddd, J = 1,12, 6,86, 8,20 Hz, 1H), 7,23-7,13 (m, 1H), 6,99 (br s, 2H), 4,82-4,65 (m, 1H), 3,71-3,59 (m, 1H), 2,11-1,93 (m, 7H), 1,62-1,38 (m, 2H), 0,73-0,56 (m, 4H).
	9 12,11 (br s, 1H), 8,30-8,24 (m que se superpone, 2H), 8,03 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 7,01 (br s, 2H), 6,80 (s, 1H), 1,78 (s, 9H).
25	10 12,50 (br s, 1H), 8,34 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,48-6,84 (br s, 2H), 7,21 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 1,78 (s, 9H).
	11 11,55 (s, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 7,16 (app ddd, 1H), 7,05 (app ddd, 1H), 6,93 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,83-6,80 (m, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,92 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
30	12 11,94 (s, 1H), 7,78 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,49 (app d, 1H), 7,28 (app ddd, 1H), 7,20 (app ddd, 1H), 6,96 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,95 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
	13 11,44 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,26-6,89 (br s, 2H), 7,10 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,02 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,51 (br dd, 1H), 3,44 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,8 Hz, 6H).
35	14 11,67 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,22 (ddd, J = 8,2, 7,1, 1,3 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 8,0, 7,1, 1,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,45 (hept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,34 (d, J = 6,9 Hz, 6H). No hay señales de NH ₂ .
40	15 11,71 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,43 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 1,82, 8,41 Hz, 1H), 7,11 (br s, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,10 (p, J = 6,72 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,74 Hz, 6H).
	16 11,94 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,65 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,47 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 1,71, 8,51 Hz, 1H), 7,02 (br s, 2H), 5,03 (p, J = 6,69 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,67 Hz, 6H).
	17 ND
45	18 12,45 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,96 (app s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 6,99 (br, 2H), 1,78 (s, 9H).
	20 11,64 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (br, 2H), 6,86 (s, 1H), 1,79 (s, 9H).
50	21 11,89 (s, 1H), 8,22-8,14 (m, 2H), 7,93 (d, J = 7,73 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,06 (dd, J = 4,75, 7,80 Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,07-4,91 (m, 1H), 1,48 (d, J = 6,72 Hz, 6H).
	22 12,20 (s, 1H), 8,28 (s, 2H), 8,04 (d, J = 7,21 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,73, 7,81 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,97-4,83 (m, 1H), 3,74 (d, J = 11,90 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 11,41 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,35-2,22 (m, 2H), 2,13-2,02 (m, 2H). NH ₂ no visible.
55	23 12,46 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,76 Hz, 1H), 7,30-7,19 (m, 1H), 4,99-4,85 (m, 1H), 3,73 (d, J = 11,88 Hz, 2H), 3,06 (t, J = 10,85 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,30-2,15 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H). NH ₂ no visible.
	24 12,01 (br, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,57 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (br dd, 1H), 7,20 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (br, 2H), 1,78 (s, 9H).
60	27 12,08 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 1,59, 4,63 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,99 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 4,69, 7,87 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,98 Hz, 1H), 4,89-4,67 (m, 1H), 3,57 (s, 1H), 2,33-2,16 (m, 2H), 2,00-1,93 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). NH ₂ no visible.
65	28 12,16 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 1,61, 4,78 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,47 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,66, 7,81 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,86 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,91 Hz, 1H), 4,72-4,58 (m, 1H), 2,24-1,83 (m, 5H), 1,52-1,41 (m, 2H), 1,41 (s, 9H). 1 × CH ₂ no visible.

ES 2 925 698 T3

EJEMPLO	¹ H NMR (300 o 400 MHz, DMSO-d ₆) δ
5 29	12,46 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,23 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 1,58, 7,94 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 4,72, 7,87 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,85-4,69 (m, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,36-2,19 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,82-1,60 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).
30	12,50 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,84 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,84 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 4,67 (s, 1H), 1,97 (d, J = 12,78 Hz, 4H), 1,52-1,42 (m, 2H), 1,40 (s, 9H). 1 × CH y 1 × CH ₂ no visibles.
10 31	8,22 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,89 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 6,94 (br s, 1H), 6,78 (s, 1H), 3,95 (s, 3H). NH ₂ y NH del indol no visible.
32	12,12 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,09 (s, 2H), 4,92 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
15 33	12,49 (br, 1H), 8,39 (dd, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 5,90 (br, 2H), 4,95 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 6H).
20 36	12,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,79 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,69, 7,82 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,72 (t, J = 11,40 Hz, 1H), 3,72-3,62 (m, 1H), 2,12 (q, J = 11,22 Hz, 2H), 1,99 (d, J = 11,83 Hz, 4H), 1,62-1,37 (m, 3H), 0,72-0,57 (m, 3H). 1 × CH no visible.
37	11,97 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 1,60, 7,84 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 4,72, 7,83 Hz, 1H), 6,90 (br s, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,91 (p, J = 6,70 Hz, 1H), 1,35 (d, J = 6,69 Hz, 6H).
25 39	11,61-11,54 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,62 (d, J = 7,82 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,06 Hz, 1H), 7,16 (t, J = 7,59 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 7,44 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,59 Hz, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 2,11-1,82 (m, 6H), 1,73 (d, J = 12,75 Hz, 1H), 1,48 (q, J = 12,86 Hz, 2H), 1,36-1,17 (m, 1H). NH ₂ no visible.
30 40	12,21 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 1,58, 4,75 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 1,55, 7,85 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 4,66, 7,85 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 1,95 Hz, 1H), 5,20 (p, J = 8,12 Hz, 1H), 4,92 (br s, 1H), 4,29-4,18 (m, 1H), 2,49-2,33 (m, 1H), 2,34-2,11 (m, 1H), 2,16-1,98 (m, 2H), 1,99-1,72 (m, 2H). NH ₂ no visible. Isómero único pero no se sabe si es <i>cis</i> o <i>trans</i> .
35 41	12,13 (s, 1H), 8,28 (dd, J = 1,61, 4,65 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 1,60, 7,90 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,72, 7,84 Hz, 1H), 7,08 (br s, 2H), 6,82 (d, J = 1,91 Hz, 1H), 4,79-4,62 (m, 1H), 2,12-1,83 (m, 6H), 1,72 (d, J = 12,71 Hz, 1H), 1,48 (q, J = 12,87 Hz, 2H), 1,27 (d, J = 13,86 Hz, 1H).
42	12,20 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 1,40, 4,85 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 4,68, 7,84 Hz, 1H), 7,10 (br s, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,37 (p, J = 8,37 Hz, 1H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,49-2,34 (m, 2H), 1,99-1,81 (m, 2H).
40 43	12,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (br s, 1H), 8,03 (d, J = 8,01 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 4,70, 7,85 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,18 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,21 Hz, 3H). NH ₂ debajo del pico a 7,12 ppm.
45 44 (comparativo)	11,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,85 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,99 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 1,25, 6,99, 8,17 Hz, 1H), 7,10 (br s, 2H), 7,05 (ddd, J = 1,10, 7,03, 7,96 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 5,10 (p, J = 6,67 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 6,68 Hz, 6H).
45 45	8,52 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 1H), 8,11 (br s, 3H), 7,28 (dd, J = 5,03, 7,88 Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,36-2,24 (m, 3H), 2,02 (s, 4H), 1,99-1,88 (m, 2H). NH del azaindol no visible.
50 46	12,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,78 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,10 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,71, 7,91 Hz, 1H), 7,09 (br s, 2H), 4,43 (q, J = 7,21 Hz, 2H), 1,45 (t, J = 7,22 Hz, 3H).
50 47	11,34 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 (d, J = 7,66 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,09 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 6,94 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 1,91 Hz, 1H), 6,43 (br s, 2H), 5,00 (p, J = 6,72 Hz, 1H), 1,49 (d, J = 6,75 Hz, 6H).
55 48	11,63 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62-7,46 (m, 1H), 7,53-7,35 (m, 1H), 7,27-7,10 (m, 2H), 6,23 (br s, 2H), 5,02 (p, J = 6,72 Hz, 1H), 1,50 (d, J = 6,73 Hz, 6H).
50 50	12,36 (br, 1H), 8,28-8,25 (m que se superpone, 2H), 8,12 (br d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (br, 2H), 6,78 (s, 1H), 1,78 (s, 9H).
51	12,63 (br s, 1H), 8,35 (br s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (br s, 1H), 1,77 (s, 9H). No hay señales de NH ₂ .
60 53	12,20 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 1,35, 7,69 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,71 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 1,14, 7,75 Hz, 1H), 6,96 (br s, 2H), 1,78 (s, 9H).
54	12,09 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (dd, J = 0,70, 1,59 Hz, 1H), 7,63 (dt, J = 0,80, 8,42 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,59, 8,42 Hz, 1H), 7,09 (br s, 2H), 6,98 (s, 1H), 1,80 (s, 9H).
65 56	8,35 (br, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,01-7,96 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 5,01-4,96 (m, 1H), 4,04-4,00 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 1,97-1,90 (m, 2H). No se observan señales de NH ₂ y NH.

ES 2 925 698 T3

EJEMPLO	¹ H NMR (300 o 400 MHz, DMSO-d ₆) δ
57	12,51 (br, 1H), 8,37 (br d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,49-7,00 (br, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,23 (dd, J = 7,7, 4,7 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H).
58	8,28 (dd, J = 4,7, 1,7 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,71 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,33 (app t, 2H), 3,97 (app t, 2H). No se observan señales de NH ₂ y 2 x NH.
59	12,47 (br, 1H), 8,36 (br d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,18-6,76 (br, 2H), 4,30 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,29-3,22 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,37-1,26 (m, 2H).
60	12,50 (br, 1H), 8,36 (br d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (br dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,19-6,81 (br, 2H), 4,49 (dd, J = 14,0, 7,7 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 14,0, 4,8 Hz, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, se asume que el disolvente ocultó 1H), 1,84-1,75 (m, 1H), 1,63-1,59 (m, 1H), 1,49-1,44 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 1H).
61	12,50 (br, 1H), 8,39 (br d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,03 (br d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,54-6,86 (br, 2H), 7,25 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 5,34 (q, J = 9,0 Hz, 2H).
62	12,43 (br, 1H), 8,38 (br d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (br dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 7,02 (br, 2H), 4,91-4,83 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,91-1,81 (m, 1H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,74 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
63	11,87 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,77 Hz, 1H), 7,49 (dt, J = 0,97, 8,08 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 1,33, 7,03, 8,20 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 1,08, 6,99, 7,96 Hz, 1H), 6,97 (br s, 2H), 4,73 (p, J = 8,03 Hz, 1H), 2,04-1,83 (m, 6H), 1,72 (d, J = 12,92 Hz, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,36-1,21 (m, 1H).
64	11,88 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,91 Hz, 1H), 7,54 (s, 0H), 7,49 (dt, J = 0,98, 8,11 Hz, 1H), 7,28 (ddd, J = 1,33, 7,04, 8,21 Hz, 1H), 7,20 (ddd, J = 1,12, 7,06, 8,05 Hz, 1H), 6,96 (br s, 2H), 5,11 (p, J = 6,68 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,69 Hz, 6H).
65	12,56 (s, 1H), 8,37 (dd, J = 1,58, 4,74 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 1,58, 7,89 Hz, 1H), 7,36 (br s, 2H), 7,24 (dd, J = 4,72, 7,92 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H).
66	12,48 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 1,51, 4,71 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 1,50, 7,89 Hz, 1H), 7,31 (br s, 2H), 7,22 (dd, J = 4,73, 7,96 Hz, 1H), 5,38 (p, J = 8,47 Hz, 1H), 2,85-2,65 (m, 2H), 2,49-2,36 (m, 2H), 1,98-1,81 (m, 2H).
67	8,27-8,23 (m, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,69 (tt, J = 5,14, 10,21 Hz, 1H), 2,05-1,85 (m, 6H), 1,71 (d, J = 12,73 Hz, 1H), 1,48 (q, J = 12,20, 12,84 Hz, 2H), 1,28-1,21 (m, 1H).
68	12,45 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 1,55, 4,89 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (d, J = 7,65 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 1,59, 7,97 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,73, 7,93 Hz, 1H), 7,09 (br s, 2H), 4,82-4,67 (m, 1H), 3,72-3,60 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 6H), 1,62-1,37 (m, 3H), 0,73-0,56 (m, 4H).
69	12,45 (s, 1H), 8,38 (d, J = 4,53 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,88 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 4,74, 7,95 Hz, 1H), 7,08 (br s, 2H), 5,22 (p, J = 8,14 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 5,27 Hz, 1H), 4,23 (q, J = 5,75 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 6,97, 13,81 Hz, 1H), 2,28-1,99 (m, 3H), 1,99-1,70 (m, 2H).
70	11,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,00 Hz, 1H), 7,27 (dq, J = 0,80, 1,63 Hz, 1H), 7,00 (br s, 2H), 6,89 (ddd, J = 0,60, 1,51, 8,07 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 1,04 Hz, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,79 (s, 9H).
71	11,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,32 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 0,78, 1,58 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 1,35, 8,23 Hz, 1H), 6,89 (br s, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,78 (s, 9H).
73	12,21 (br, 1H), 8,34-8,24 (m, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,27 (s, 2H), 5,57 (hept, J = 6,5 Hz, 1H), 1,56 (d, J = 6,5 Hz, 6H).
74	11,63 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,47 (dd, J = 4,73, 8,78 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 2,55, 9,91 Hz, 1H), 7,03 (br s, 2H), 7,01 (ddd, J = 2,61, 8,84, 9,66 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 0,84, 2,10 Hz, 1H), 1,79 (s, 9H).
75	11,96-11,88 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,47 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 7,23-7,09 (m, 4H), 6,81 (d, J = 2,17 Hz, 1H), 1,80 (s, 9H).
78	12,45 (br, 1H), 8,38 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,02 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,11 (br, 2H), 5,57-5,51 (m, 1H), 4,17-4,07 (m que se superpone, 2H), 3,98 (dd, J = 9,1, 4,4 Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H).
79	8,33 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,41 (br, 2H), 7,18 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 5,27 (app pent, 1H), 2,17-2,02 (m que se superpone, 4H), 1,98-1,88 (m que se superpone, 2H), 1,75-1,65 (m que se superpone, 2H). No se observó NH de azaindol.
80	12,37 (br, 1H), 8,36 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 7,20 (br, 2H), 4,41 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,78 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,53 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

EJEMPLO	¹ H NMR (300 o 400 MHz, DMSO-d ₆) δ
81	12,48 (br, 1H), 8,35 (br, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (br, 1H), 7,20 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 0,99 (s, 9H). NH ₂ no observado.
82	8,33 (br, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (br d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,40 (br, 2H), 7,17 (br, 1H), 4,34 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 1,89 (sext, J = 7,2 Hz, 2H), 0,88 (t, J = 7,4 Hz, 3H). NH del indol no visible.
83	11,98 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,49 (dd, J = 4,41, 8,92 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,52, 9,32 Hz, 1H), 7,13 (td, J = 2,55, 9,28 Hz, 1H), 6,94 (br s, 2H), 1,78 (s, 9H).
84	11,40 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8,17 Hz, 1H), 7,01 (br s, 2H), 7,00 (dd, J = 1,40, 8,37 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,16 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,79 (s, 9H).
85	11,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (app d, 1H), 7,49 (app dt 1H), 7,28 (ddd, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 4,31 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,85-3,81 (m, 2H), 3,26 (td, 2H), 2,25-2,19 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 2H), 1,37-1,27 (m, 2H). No se observan señales de NH ₂ .
86	11,88 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,58 (app d, 1H), 7,50 (app dt 1H), 7,28 (ddd, J = 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 7,1, 1,0 Hz, 1H), 5,58-5,52 (m, 1H), 4,17-4,07 (m que se superpone, 2H), 3,99 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,94-3,89 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H). No se observan señales de NH ₂ .

20 Síntesis de otros ejemplos

Ejemplo 19 - (2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il) metanol

A una solución de 2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-carboxilato de metilo (500 mg, 1,25 mmol) en THF (12 ml) a 0 °C se añadió LiAlH₄ (2,0 M en THF, 2,19 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente, se mantuvo a esta temperatura durante 45 min y después se volvió a enfriar a 0 °C. Se añadieron NaOH (2,0 M, 20 ml) y agua (20 ml), la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 15 min. Se añadió EtOAc (20 ml) y se separó la mezcla bifásica. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-5 % de MeOH en DCM) para devolver el compuesto del título (346 mg, 75 %) como un sólido blanquecino. LCMS [M+H]⁺ 371; ¹H NMR δ 11,79 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,00-6,61 (br, 2H), 5,21 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 1,78 (s, 9H).

35 Ejemplo 25-1-(*terc*-butil)-3-(3-cloro-6-((metilamino)metil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

Una solución de 2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-carbaldehído (59 mg, 0,16 mmol) y metanamina (33 % en peso en EtOH, 60 µl, 0,48 mmol) en MeOH (1,5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y después se concentró al vacío. El residuo resultante se recogió en MeOH (1,5 ml), se trató con NaBH₄ (6,1 mg, 0,16 mmol) y se agitó durante unas 18 h adicionales. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se concentró al vacío, después se repartió entre EtOAc (10 ml) y NaOH (1,0 M, 10 ml). La mezcla bifásica se separó y la capa ac. se extrajo con EtOAc adicional (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron, se concentraron al vacío y el producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para devolver el compuesto del título (4 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]⁺ 384; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,78 (s, 9H). No hay señales de NH de indol y NH₂.

Ejemplo 26 - 1-(*terc*-Butil)-3-(3-cloro-6-(metoximetil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución de (2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)metanol (80 mg, 0,19 mmol) en MeOH (3 ml) se añadió HCl (4,0 M en 1,4-dioxano, 49 µl). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 20 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc (25 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (20 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con NaHCO₃ ac. sat. adicional (20 ml), salmuera (20 ml), después se secó y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (5-100 % de EtOAc en isohexano). El sólido que se aisló se disolvió en EtOAc (1 ml) y se precipitó mediante la adición lenta de isohexano (6 ml). Este material se filtró, se lavó con isohexano (5 ml) y se purificó adicionalmente mediante fcc (0-100 % de EtOAc en isohexano) para devolver el compuesto del título (74 mg, cuant) como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 385; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,84 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,54 (app d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (app s, 1H), 7,15 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,05-6,65 (br, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,31 (s, oculto por el disolvente, se asume 3H), 1,78 (s, 9H).

Ejemplo 34 - 3-(3-Bromo-1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(*terc*-butil)-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una suspensión de 1-*terc*-butil-3-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (45 mg, 0,14 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NBS (28 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, después se concentró al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-10 % de MeOH/NH₃ (0,7 M) en DCM) para devolver el compuesto del título (23 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido de color crema. LCMS

[M+H]⁺ 386 y 388; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (br, 1H), 8,35 (app d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 6,95 (br, 2H), 1,78 (s, 9H).

Ejemplo 35 - 3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1*H*-indol-2-il)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución de 2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-carbonitrilo (280 mg, 0,765 mmol) en THF (7,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió LiAlH₄ (2,0 M en THF, 0,765 ml) y la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 2 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadieron NaOH ac. (2,0 M, 10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió EtOAc (10 ml) y se separó la mezcla bifásica. La capa ac. se extrajo con EtOAc adicional (2 × 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío. Se purificó una alícuota (49 mg) del producto bruto mediante HPLC preparativa para devolver el compuesto del título (8 mg) como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 370; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,54-7,52 (d y s que se superponen, 2H), 7,21 (br dd, 1H), 7,04 (br, 2H), 4,02 (s, 2H), 3,80-3,50 (brs, 2H), 1,78 (s, 9H).

Ejemplo 38 - Diclorhidrato de 1-(4-aminociclohexil)-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una suspensión fina de N-[4-[4-amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il]ciclohexil]carbamato de *terc*-butilo (16 mg, 0,03 mmol) en THF (0,20 ml) se añadió gota a gota HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,17 ml, 0,66 mmol). La reacción se agitó durante 40 min y después se añadió más HCl (4 M en 1,4-dioxano, 0,17 ml, 0,66 mmol). La reacción se agitó durante 6 h y después se concentró para dar el compuesto del título (18 mg, cuant) como un polvo amarillo claro. LCMS [M-H]⁻ 381,2; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 8,44-8,35 (m, 1H), 8,11 (br s, 3H), 7,28 (dd, *J* = 5,03, 7,88 Hz, 1H), 4,96 (br s, 2H), 3,33 (s, 1H), 2,36-2,24 (m, 3H), 2,02 (s, 4H), 1,99-1,88 (m, 2H). NH del azaindol no visible.

Ejemplo 49 - 3-(3-Bromo-1*H*-indol-2-il)-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina.

A una solución de 1-*terc*-butil-3-(1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (110 mg, 0,338 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NBS (67,0 mg, 0,371 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió DIPEA (120 μl, 0,680 mmol), la mezcla se calentó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó mediante fcc (50 % de EtOAc en isohexano) para devolver el compuesto del título (9 mg, 7 % de rendimiento) como un sólido rosa. CLEM [M+H]⁺ 385 y 387; RMN ^{de} ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,97 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,50 (br t, 2H), 7,27 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,3 Hz, 1H), 7,20 (ddd, *J* = 8,0, 7,0, 1,1 Hz, 1H), 1,78 (s, 9H). No se observan señales de NH₂.

Ejemplo 52 - 2-(2-(4-Amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-il) propan-2-ol

A una solución de 2-(4-amino-1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-indol-6-carboxilato de metilo (75 mg, 0,19 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se añadió MeLi (1,6 M en Et₂O, 0,59 ml). La mezcla resultante se agitó durante 10 min y después se diluyó con NH₄Cl ac. sat. (5 ml), EtOAc (10 ml) y agua (5 ml). Esta mezcla se pasó a través de un separador de fases y los extractos orgánicos se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (50-100 % de EtOAc en isohexano) para devolver el compuesto del título (46 mg, 61 % de rendimiento) como un cristal amarillo pálido. LCMS [M+H]⁺ 399; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,73 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,60 (dd, *J* = 1,5, 0,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,06-6,64 (br, 2H), 5,06 (s, 1H), 1,78 (s, 9H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 72 - 1-(*terc*-Butil)-3-(3-cloro-6-((dimetilamino)metil)-1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución de 2-(4-amino-1-*terc*-butil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-N,N-dimetil-1*H*-indol-6-carboxamida (68 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) a 0 °C se añadió gota a gota LiAlH₄ (2,0 M en THF, 0,25 ml). La mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h, después se enfrió nuevamente a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de NaOH ac. (2,0 M, 3 ml). Después de agitar durante 10 min, se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (20 ml) y las capas se separaron. La capa ac. se extrajo con EtOAc adicional (2 × 20 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (3 × 10 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-10 % [NH₃ 0,7 M en MeOH] en DCM) para devolver el compuesto del título (19 mg, 34 % de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS [M+H]⁺ 398; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,76 (br s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,37 (app s, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 6,88 (br, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,78 (s, 9H).

Ejemplo 76 - 1-(*terc*-Butil)-3-(3-fluoro-1*H*-indol-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución de 1-*terc*-butil-3-(1*H*-indol-2-il)pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (42 mg, 0,13 mmol) en MeCN (3 ml) se añadió Selectfluor® (50 mg, 0,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió NaHCO₃ ac. sat. (2 ml), la mezcla se agitó durante 15 min y después se diluyó con EtOAc (20 ml). La capa orgánica se separó y se retuvo y la fase ac. se extrajo con EtOAc adicional (20 ml). Los extractos orgánicos

combinados se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. adicional (5 ml), agua (2 × 5 ml), salmuera (10 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante fcc (0-10 % de MeOH/NH₃ (0,7 M) en DCM). El sólido resultante se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa para devolver el compuesto del título (5 mg, 91 % puro mediante HPLC, 12 % de rendimiento) como un sólido verde. LCMS [M+H]⁺ 325; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,37 (br, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (br dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,25-6,89 (br, 2H), 7,22 (app t, 1H), 7,11 (app t, 1H), 1,78 (s, 9H).

Ejemplo 77 - 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina

A una solución de trifluoroacetato de 2-(4-amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il)acetaldehído (224 mg, 0,304 mmol) en THF (15 ml) se añadió ácido acético (23,3 µl, 0,407 mmol) y N,N-dimetilpiperidin-4-amina (57,4 µl, 0,407 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, después se añadió NaBH(OAc)₃ (104 mg, 0,489 mmol) y la mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante unas 19 h adicionales. Se añadieron EtOAc (20 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y se separó la mezcla bifásica. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa para devolver el compuesto del título (2 mg, 91 % puro mediante HPLC, 2 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]⁺ 440; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,33 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,43 (br, 2H), 7,19 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 4,47 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,96 (app d, 2H), 2,81 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,19 (m, 6H), 2,14-2,08 (m, 1H) 1,98 (br t, 2H), 1,69 (br d, 2H), 1,34-1,24 (m, 2H). No se observó NH de azaindol.

Ejemplo 87 - 3-(3-Cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2-piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina.

Se preparó de acuerdo con un procedimiento similar al usado para 3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina a partir de trifluoroacetato de 2-(4-amino-3-(3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-2-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-1-il) acetaldehído (230 mg, 0,266 mmol) y piperidina (52,5 µl, 0,531 mmol) durante un tiempo de reacción de 18 h y se purificó mediante fcc (0-100 % de MeOH en DCM) para devolver el compuesto del título (4 mg, 4 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LCMS [M+H]⁺ 397; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,50 (br, 1H), 8,35 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,58-6,99 (br, 2H), 7,20 (dd, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 4,48 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 2,42 (br t, 4H), 1,45-1,40 (m que se superpone, 4H), 1,38-1,29 (m, 2H).

Ejemplo 88 - 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-3-il)-3-cloro-1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridina-6-carbonitrilo

Una mezcla de 3-bromo-1-terc-butil-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina (450 mg, 1,38 mmol), terc-butil 6-ciano-2-tributylestannil-pirrolo[2,3-*b*]piridina-1-carboxilato (1,16 g, 1,96 mmol), Pd(PPh₃)₄ (190 mg, 0,164 mmol) y CuI (63,0 mg, 0,331 mmol) se desgasificó con nitrógeno, se disolvió en 1,4-dioxano (10 ml) y se calentó a 90 °C durante 6,5 h. Después, la mezcla bruta se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (30 ml) y se pasó a través de un lecho de Celite™, con lavado con EtOAc adicional (150 ml). La solución resultante se concentró al vacío y se purificó mediante fcc (0-50 % de EtOAc en isohexano). El sólido marrón que se obtuvo se recogió en DCM (1 ml), se trató con TFA (1,00 ml, 13,0 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron DCM (20 ml) y NaHCO₃ ac. sat. (30 ml) y la mezcla bifásica se pasó a través de un separador de fases. Los extractos orgánicos resultantes se concentraron al vacío y se purificaron mediante fcc (0-2 % de MeOH/NH₃ (0,7 M) en DCM) para devolver el compuesto del título (6 mg, 94 % puro mediante ¹H NMR, 1 % de rendimiento) como un sólido beige. LCMS [M+H]⁺ 333; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,69 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,10 (br, 2H), 6,96 (s, 1H), 1,79 (s, 9H).

Datos biológicos

Ensayos de enzimas RET y KDR

La actividad quinasa se detectó mediante el uso del estuche CisBio HTRF kinEASE basado en la transferencia de fluorescencia resuelta en el tiempo (FRET). El ensayo se realizó en placas blancas de 384 pocillos (Corning #3574) en un volumen de reacción de 10 µL que contenía tampón enzimático CisBio 1X suplementado con una concentración final de MgCl₂ 5 mM, DTT 1 mM, SEB 10 nM y Tritón X100 al 0,01 % para RET. Se usó el mismo tampón para el ensayo bioquímico de KDR con la adición de MnCl₂ 2 mM.

Los inhibidores se preincubaron en la placa durante 15 min con 5 µl de quinasa y tampón de ensayo a las siguientes concentraciones; RET 13 pM (Carna Biosciences; 08-159) y KDR 150 pM (Millipore; 14-630). La reacción se inició mediante la adición de 5 µl de ATP y sustrato a concentraciones de reacción finales 2X. Para RET, esta fue 18 µM y 2 µM; para KDR, esta fue 16 µM y 1 µM, respectivamente. Las reacciones se realizaron a K_m de ATP para cada diana. Se dejó que el ensayo prosiguiera a temperatura ambiente durante 20 minutos antes de finalizar con la adición de 10 µl de tampón de detección de HTRF que contenía EDTA suplementado con anticuerpo contra TK marcado con Eu³⁺-criptato (dilución 1:100) y estreptavidina-XL665 (128 nM). Después de la incubación a

temperatura ambiente durante 1 hora, se midió la señal FRET mediante el uso del lector de microplacas Pherastar FS.

5 Los datos de actividad (IC_{50}) para los compuestos de la presente invención frente a las enzimas RET y KDR se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1 - Datos de actividad enzimática de RET y KDR

Ejemplo	IC_{50} enzima RET (μM)	IC_{50} enzima KDR (μM)	IC_{50} enzima RET ^{V804M} (μM)
1	0,0612	26	2,02
2	0,117	>30	6,66
3	0,257	>30	0,31
4	0,104	>30	0,315
5	0,0285	13,2	2,63
6	0,0265	9,06	2,57
7	0,0253	26,1	0,188
8	0,0340	17,3	0,129
9	0,0007	0,142	0,179
10	0,0007	0,144	0,00844
11	0,0307	8,53	3,97
12	0,0822	>30	0,905
13	0,0086	3	3
14	0,1130	>30	
15	0,0586	>30	>30
16	0,1860	>30	>30
17	0,0294	>30	5,3
18	0,0069	9,49	0,0775
19	0,0036	5,05	0,0982
20	5,4200	>30	29,4
21	0,0003	0,025	0,0354
22	0,0090	9,49	3
23	0,0043	8,64	0,0602
24	1,7400	>30	21,9
25	0,0936	5,19	1,03
26	0,0219	>30	0,0887
27	0,0166	>30	>30
28	0,0261	>30	6,98
29	0,0068	>30	0,0469
30	0,0103	6,35	0,137
31	0,1010	>30	>30
32	0,0035	0,21	0,621
33	0,0029	0,584	0,0439
34	0,0018	2,15	0,0289
35	0,0945	1,68	1,35
36	0,0064	>30	
37	0,0031		
38	0,0013	0,117	0,0244
39	0,0429	21	14,9
40	0,0040	0,734	
41	0,0231	>30	
42	0,0025	1,75	
43	0,0210	3,97	
44 (comparativo)	0,0187	4,57	1,87
45	0,0011	1,52	0,0261
46	0,0044	6,4	0,0981
47	0,0050	3,33	1,67
48	0,0501	27,1	1,22
49	0,1760	>30	2,58
50	0,0020	1,41	4,6
51	0,0192	5,24	0,123
52	0,4820	>30	2,18
53	0,4240	>30	>30
54	0,5300	>30	>30

Ejemplo	IC ₅₀ enzima RET (µM)	IC ₅₀ enzima KDR (µM)	IC ₅₀ enzima RET ^{V804M} (µM)
55	0,0017		0,0462
56	0,0089	>30	0,157
57	0,2550	>30	>30
58	0,0444	>30	1,2
59	0,0285	>30	0,343
60	0,0241	>30	0,735
61	0,0080	29,6	0,124
62	0,0027	>30	0,0392
63	0,3690	>30	3,25
64	0,0623	15,1	0,226
65	>30	>30	>30
66	0,0034	1,87	0,0323
67	>30	>30	>30
68	0,0020	11,4	0,0319
69	0,0012	0,657	0,0191
70	3,0500	>30	>30
71	2,0800	>30	22
72	0,2570	>30	1,13
73	0,0026	0,466	0,627
74	0,0490	>30	>30
75	0,1570	>30	10,9
76	0,0339	7,32	0,13
77	0,1870	>30	5,71
78	0,0045	1,87	0,0688
79	0,0016	1,29	0,0285
80	0,0316	>30	0,41
81	0,0424	>30	0,29
82	0,0119	>30	0,0951
83	0,1030	>30	1,36
84	0,0618	3,37	11,4
85	0,4710	>30	5,34
86	0,0442	17,1	0,6
87	0,3090	>30	>30
88	0,0040	5,48	0,5

40 Ensayo de células BaF3

Se usó el sistema desarrollado originalmente por Daley y Baltimore¹⁶, mediante el cual las células BaF3 dependientes de IL3 se modifican para expresar una quinasa recombinante activada. Después de la eliminación de IL3, las células modificadas dependen de la actividad de la quinasa recombinante para la supervivencia y la proliferación. Las líneas celulares BaF3, que expresan KIF5B-RET (obsequio de Pasi Janne⁷) y KDR (Advanced Cellular Dynamics, San Diego) se mantuvieron en medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10 % y antibióticos apropiados. Las células BaF3 no modificadas (WT) se mantuvieron en medio RPMI-1640 que contenía FBS al 10 % y se suplementaron con 10 ng/mL de IL3 de ratón recombinante (R&D systems). Para la evaluación de la IC₅₀ del compuesto, las células se sembraron en placas de 384 pocillos a 1500 o 3000 células por pocillo en 30 µL de medio de cultivo y los compuestos se dispensaron mediante el uso de una plataforma de manejo de líquidos acústico (Labcyte). Después de la incubación de las células durante 48 horas a 37 °C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5 %, se determinó la viabilidad mediante la adición de 10 µL de reactivo CellTiter-Glo (Promega) y la medición de la luminiscencia.

55 Los datos de la actividad celular se presentan en la tabla 2 a continuación.

60

65

ES 2 925 698 T3

Tabla 2 - Datos de actividad celular

Ejemplo	IC ₅₀ de células con RET (µM)	IC ₅₀ de células con KDR (µM)	IC ₅₀ de células con RET ^{V804M} (µM)	IC ₅₀ de BaF3 (µM)	
5	1	0,0989	4,88	1,88	2,19
	2	0,139	1,17	1,24	0,85
	3	0,1	6,38	0,458	7,2
	4	0,301	6,94	0,997	7,74
	5	0,102	0,814	0,592	0,799
10	6	0,137	1,61	1,14	1,58
	7	0,128	4,87	0,341	6,04
	8	0,238	4,79	0,641	9,19
	9	0,0419	0,692	1,36	3,8
	10	0,0113	0,541	0,0629	>10
15	11	0,558	3,61	2,91	6,33
	12	0,809	1,55	1,4	4,8
	13	0,107	2,19	1,49	5,07
	14	0,559	8,47	1,19	>10
	15	0,231	>10	1,36	>10
20	16	0,283	>10	0,796	>10
	17	0,103	>10	9,17	>10
	18	0,0652	>10	0,202	>10
	19	0,0363	6,73	0,173	>10
25	20	0,561	>10	2,95	>10
	21	0,0144	0,318	0,462	2,51
	22	0,619	>10	3,49	>10
	23	0,204	>10	1,36	>10
	24	0,746	>10	1,29	>10
30	25	0,61	6,36	1,42	5,29
	26	0,0498	8,24	0,0887	>10
	27	0,124	6,95	0,627	9,06
	28	0,101	6,46	0,317	4,53
	29	0,0617	7,74	0,16	>10
35	30	0,0613	9,31	0,307	>10
	31	2,19	>10	6,15	>10
	32	0,0911	0,885	1,22	8,57
	33	0,0844	1,57	0,43	7,26
40	34	0,0257	0,709	0,345	3,59
	35	0,202	>10	0,751	>10
	36	0,0996	>10	0,353	4,08
	37	0,0702	1,37	1,11	4,01
	38	0,0525	1,47	0,762	1,3
45	39	0,153	2,88	1,01	3,03
	40	0,11	1,96	1,43	3,16
	41	0,139	5,87	1,6	>10
	42	0,0756	0,837	1,15	4,79
	43	0,294	4,35	3,99	9,5
50	44 (comparativo)	0,0836	2,77	1,47	3,63
	45	0,0158	0,552	0,0966	2,24
	46	0,0949	6,18	0,738	>10
	47	0,0577	2,33	1,19	4,09
	48	0,231	>10	0,762	>10
55	49	0,138	5,38	1,41	9,18
	50	0,0506	0,522	3,92	>10
	51	0,0403	0,758	0,452	2,24
	52	0,322	>10	0,695	>10
	53	0,542	>10	3,95	>10
60	54	1,06	>10	4,17	>10
	55	0,036	1,8	0,203	3,16
	56	0,148	>10	1,32	>10
	57	2,38	>10	5,46	>10
65	58	5,51	>10	>10	>10
	59	0,518	>10	2,08	>10

Ejemplo	IC ₅₀ de células con RET (μM)	IC ₅₀ de células con KDR (μM)	IC ₅₀ de células con RET ^{V804M} (μM)	IC ₅₀ de BaF3 (μM)	
5	60	0,477	>10	1,81	>10
	61	0,12	>10	0,919	>10
	62	0,0678	8,48	0,44	>10
	63	0,353	>10	1,16	>10
	64	0,0962	>10	0,303	>10
	65	1,01	>10	3,85	>10
10	66	0,0436	1,31	0,195	2,15
	67	0,0687	3,03	0,335	3,16
	68	0,067	9,33	0,569	>10
	69	0,0409	1,64	0,299	3,16
	70	0,396	>10	3,17	>10
15	71	0,278	>10	0,735	>10
	72	1,32	5,19	1,57	5,16
	73	0,0562	0,439	2,87	>10
	74	0,0731	3,62	1,96	5
20	75	0,609	>10	4,38	5,34
	76	0,103	7,56	1,44	5,48
	77	7,62	>10	>10	>10
	78	0,106	5,78	0,798	>10
	79	0,0443	1,91	0,18	>10
25	80	0,309	>10	1,26	8,5
	81	0,991	>10	5,06	>10
	82	0,151	>10	0,86	>10
	83	0,104	>10	0,946	>10
	84	0,0672	1,58	1,94	6,13
30	85	1,68	>10	2,33	>10
	86	0,542	>10	1,3	>10
	87	3,35	>10	7,34	>10
	88	0,0251	>10	1,44	>10

35 Aunque se han descrito en el presente documento modalidades específicas de la invención con el propósito de referencia e ilustración, varias modificaciones serán evidentes para una persona experta en la técnica sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

40 Referencias

- [1] Carlomagno, F., Guida, T., Anagnostou, S., Vecchio, G., Fusco, A., Ryan, A., Billaud, M., Santoro, M. (2004). Disease associated mutations at valine 804 in the RET receptor tyrosine kinase confer resistance to selective kinase inhibitors. *Oncogene* 23, 6056-6063
- 45 [2] Chao, B., Briesewitz, R., Villalona-Calero, M. (2012) RET fusion genes in Non-Small-Cell Lung Cancer. *JCO* 30, 4439-4441.
- [3] Dinér, P., Alao, J., Söderland, J., Sunnerhagen, P. Grotli, M. (2012) *J Med Chem* 2012 55 (10) 4872-6
- [4] Elisei, R., Cosci, B., Romei, C., Bottici, V., Renzini, G., Molinaro, E., Agate, L., Vivaldi, A., Faviana, P., Basolo, F., Miccoli, P., Berti, P., Pacini, F., Pinchera, A. (2008) RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93, 682-687.
- 50 [5] Ju, Y., Lee, W., Shin, J., Lee, S., Bleazard, T., Won, J., Kim, Y., Kim, J., Kang, J., Seo, J. (2011). A transforming KIF5B and RET gene fusion in lung adenocarcinoma revealed from whole-genome and transcriptome sequencing. *Genome Res.* 3, 436-445.
- 55 [6] Kohno, T., Ichikawa, H., Totoki, Y., Yasuda, K., Hiramoto, M., Nammo, T., Sakamoto, H., Tsuta, K., Furuta, K., Shimada, Y., Iwakawa, R., Ogiwara, H., Oike, T., Enari, M., Schetter, A., Okayama, H., Haugen, A., Skaug, V. Chiku, S., Yamanaka, I., Arai, Y., Watanabe, S., Sekine, I., Ogawa, S., Harris, C., Tsuda, H., Yoshida, T., Yokota, J., Shibata, T. (2012) KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med.* 12, 375-377.
- [7] Lipson, D., Capelletti, M., Yelensky, R., Otto, G., Parker, A., Jaroszi, M., Curran, J., Balasubramanian, S., Bloom, T., Brennan, K., Donahue, A., Downing, S., Frampton, G., Garcia, L., Juhn, F., Mitchell, K., White, E., White, J., Zwirko, Z., Peretz, T., Nechushtan, H., Soussan-Gutman, L., Kim, J., Sasaki, H., Kim, H., Park, S., Ercan, D., Sheehan, C., Ross, J. Cronin, M., Jänne, P., Stephens, P. (2012) Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies. *Nat Med.* 12, 382-384.
- 60 [8] Matsubara, D., Kanai, Y., Ishikawa, S., Ohara, S., Yoshimoto, T., Sakatani, T., Oguni, S., Tamura, T., Kataoka, H., Endo, S., Murakami, Y., Aburatani, H., Fukayama, M., Niki, T. (2012). Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad. *J Thorac Oncol.* 12, 1872-6.
- 65

- [9] Nagilla, M., Brown, R., Cohen, E. (2012). Cabozantinib for the treatment of Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Adv Ther* 11, 925-934.
- [10] Santoro, M. y Carlomagno, F. (2006). Drug insight: Small-molecule inhibitors of protein kinases in the treatment of thyroid cancer. *Nature Clinical Practice: Endocrinology and Metabolism* 2, 42-52.
- 5 [11] Verbeek, H.H., Alves, M.M., de Groot, J.W., Osinga J, Plukker, J.T., Links, T.P., Hofstra, R.M. (2011). The effects of four different tyrosine kinase inhibitors on medullary and papillary thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 96, 2010-2381.
- [12] Vitagliano, D., De Falco, V., Tamburrino, A., Coluzzi, S., Troncone, G., Chiappetta, G., Ciardiello, F., Tortora, G., Fagin, J., Ryan, A., Carlomagno, F., Santoro, (2011). The tyrosine inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. *Endocrine-related Cancer* 18, 1-11.
- 10 [13] Wang, R., Hu, H., Pan, Y., Li, Y., Ye, T., Li, C., Luo, X., Wang, L., Li, H., Zhang, Y., Li, F., Lu, Y., Lu, Q., Xu, J., Garfield, D., Shen, L., Ji, H., Pao, W., Sun, Y., Chen, H. (2012). RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *JCO* 30, 4352-4359.
- [14] Wells, S. y Santoro, M. (2009) Targeting the RET pathway in thyroid cancer. *Clin Can Res.* 15, 7119-7123.
- 15 [15] Wells, S., Gosnell, J., Gagel, R., Moley, J., Pfister, D., Sosa, J., Skinner, M., Krebs, A., Vasselli, J., Schlumberger, M. (2012). Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *JCO* 10, 134-141.
- [16] Daley, G. Q.; Baltimore, D. Transformation of an interleukin 3-dependent hematopoietic cell line by the chronic myelogenous leukemia-specific P210bcr/abl protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1988, 85, 9312-16.
- 20

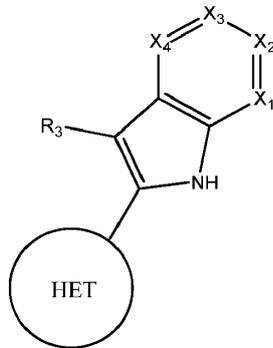
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que tiene la fórmula estructural (Id) que se muestra a continuación:

5

10

15



20

(Id)

en donde:

HET se selecciona de uno de los siguientes:

25

30

35

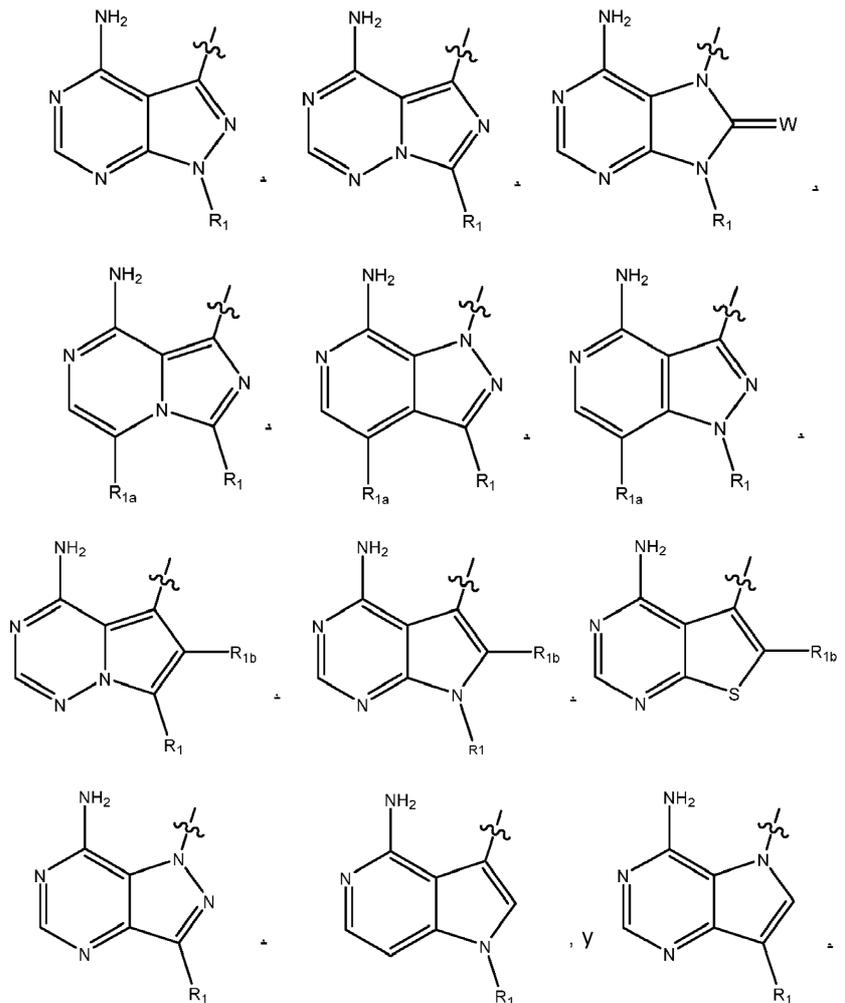
40

45

50

55

60



en donde

65



denota el punto de unión;

R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) y un grupo de la fórmula:



5

en donde:

L está ausente o es alquileo (1-5C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) y oxo;

10 Y está ausente o es O, S, SO, SO₂, N(R_a), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_a), N(R_a)C(O), N(R_a)C(O)N(R_b), N(R_a)C(O)O, OC(O)N(R_a), S(O)₂N(R_a) o N(R_a)SO₂, en donde R_a y R_b se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-4C); y

15 Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_pR_c donde p es 0, 1 o 2, SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c y (CH₂)_qNR_cR_d donde q es 1, 2 o 3; en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) y cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano e hidroxilo; o

20

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de la fórmula:

25



en donde:

30 L₁ está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) y oxo;

L_{Q1} está ausente o se selecciona de O, S, SO, SO₂, N(R_f), C(O), C(O)O, OC(O), C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)N(R_g), N(R_f)C(O)O, OC(O)N(R_f), S(O)₂N(R_f) y N(R_f)SO₂, en donde R_f y R_g se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-2C); y

35 W₁ es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterociclilo; en donde W₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, OC(O)R_h, C(O)N(R_i)R_h, N(R_i)C(O)R_h, S(O)_rR_h donde r es 0, 1 o 2, SO₂N(R_i)R_h, N(R_i)SO₂R_h y (CH₂)_sNR_iR_h donde s es 1, 2 o 3; en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) y cicloalquilo (3-6C);

40

R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno de H, alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, carboxi, carbamoilo, sulfamoilo y mercapto;

45

W se selecciona de O, S y NR_{w1}, en donde R_{w1} se selecciona de H y alquilo (1-2C);

X₁, X₂, X₃ y X₄ se seleccionan independientemente de CH, CR₂ y N;

R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo, alquino (2-4C), NR_kR_k, OR_k, C(O)R_k, C(O)OR_k, OC(O)R_k, C(O)N(R_k)R_k, N(R_k)C(O)R_k, N(R_k)C(O)N(R_k), S(O)_{r1}R_k donde r₁ es 0, 1 o 2, SO₂N(R_k)R_k, N(R_k)SO₂R_k y (CH₂)_vNR_kR_k donde v es 1, 2 o 3; en donde R_k y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-4C); y en donde dicho alquilo (1-4C), arilo, heteroarilo, heterociclilo o cicloalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, fenilo, alquino (2-4C), NR_{j1}R_{k1}, OR_{j1}, C(O)R_{j1}, C(O)OR_{j1}, OC(O)R_{j1}, C(O)N(R_{k1})R_{j1}, N(R_{k1})C(O)R_{j1}, S(O)_{r2}R_h donde r₂ es 0, 1 o 2, SO₂N(R_{j1})R_{k1}, N(R_{j1})SO₂R_{k1} y (CH₂)_{v1}NR_{j1}R_{k1} donde v₁ es 1, 2 o 3;

55

y en donde R_{j1} y R_{k1} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-4C); y

R₃ se selecciona de halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, nitro, alquino (2-4C), NR_mR_m, OR_i, C(O)R_i, C(O)OR_i, OC(O)R_i, C(O)N(R_m)R_i, N(R_m)C(O)R_i, y (CH₂)_yNR_mR_m donde y es 1, 2 o 3; en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) y halo; y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-4C).

60

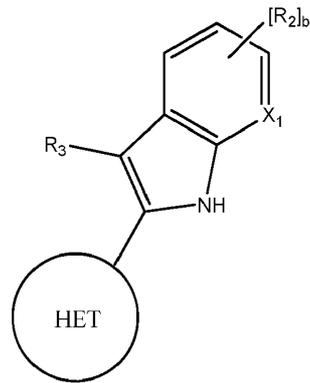
2. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto tiene la fórmula estructural If que se muestra a continuación:

65

5

10

15



If

en donde HET, X₁, R₂ y R₃ son cada uno como se define en la reivindicación 1, y b es un número entero seleccionado de 0 y 1.

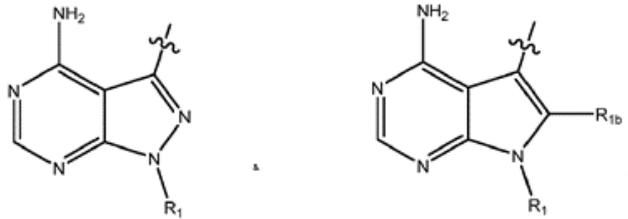
20

3. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde X₁ es nitrógeno.

25

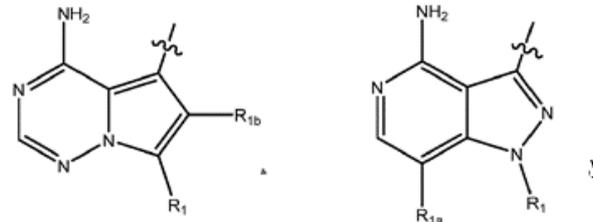
4. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde HET se selecciona de uno de los siguientes:

30



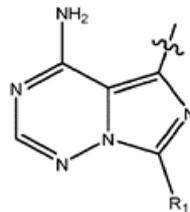
35

40



45

50



55

y en donde R₁, R_{1a} y R_{1b} son cada uno como se define en la reivindicación 1

5. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R_{1a} y R_{1b} se seleccionan cada uno de H, alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), amino, ciano e hidroxilo.

60

6. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) y un grupo de la fórmula:



65

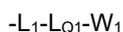
en donde:

L está ausente o es alquileo (1-3C);

Y está ausente o es O, N(R_a), C(O), C(O)O o C(O)N(R_a), en donde R_a se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-4C); y

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo; en donde Q está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, carboxilo, carbamoilo, sulfamoilo, mercapto, ureido, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_pR_c donde p es 0, 1 o 2, SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c y (CH₂)_qNR_cR_d donde q es 1, 2 o 3; en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) y cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano e hidroxilo; o

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de fórmula:



en donde:

L₁ está ausente o es alquileo (1-3C) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-2C) y oxo;

L_{Q1} está ausente o se selecciona de N(R_f), C(O), C(O)O, C(O)N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)O y SO₂, en donde R_f se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-2C); y

W₁ es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, arilalquilo (1-2C), cicloalquilo (3-8C), cicloalqueno (3-8C), heteroarilo o heterociclilo; en donde W₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), alquilamino (1-4C), amino, ciano, hidroxilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, OR_h, C(O)R_h, C(O)OR_h, C(O)N(R_i)R_h y (CH₂)_sNR_iR_h donde s es 1, 2 o 3; en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-4C) y cicloalquilo (3-4C);

7. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) y Q;

en donde:

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), alqueno (2-6C), alquino (2-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde Q está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, OC(O)R_c, C(O)N(R_d)R_c, N(R_d)C(O)R_c, S(O)_pR_c donde p es 0, 1 o 2, SO₂N(R_d)R_c, N(R_d)SO₂R_c, Si(R_e)(R_d)R_c y (CH₂)_qNR_cR_d donde q es 1, 2 o 3; en donde R_c, R_d y R_e se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) y cicloalquilo (3-6C); o R_c y R_d se unen de manera que, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, alcoxi (1-4C), amino, ciano e hidroxilo; o

Q está opcionalmente sustituido por un grupo de fórmula:



en donde:

L₁ está ausente o es alquileo (1-3C);

L_{Q1} está ausente o se selecciona de N(R_f), N(R_f)C(O), N(R_f)C(O)O y SO₂, en donde R_f se selecciona de hidrógeno y alquilo (1-2C); y

W₁ es hidrógeno, alquilo (1-6C), fenilo, cicloalquilo (3-6C), cicloalqueno (3-6C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros; en donde W₁ está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), alcoxi (1-4C), ciano, hidroxilo, arilo, cicloalquilo (3-6C), NR_hR_i, C(O)R_h, C(O)OR_h, C(O)N(R_i)R_h y (CH₂)_sNR_iR_h donde s es 1 o 2; en donde R_h y R_i se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-2C) y ciclopropilo.

8. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₁ se selecciona de hidrógeno, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C) y Q;

en donde:

Q es hidrógeno, alquilo (1-6C), arilo, cicloalquilo (3-10C), cicloalqueno (3-10C), heteroarilo o heterociclilo de 5 o 6 miembros;

en donde Q está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, aminoalquilo (1-4C), ciano, hidroxilo, NR_cR_d, OR_c, C(O)R_c, C(O)OR_c, C(O)N(R_d)R_c, S(O)_pR_c donde p es 0, 1 o 2, y (CH₂)_qNR_cR_d donde q es 1, 2 o 3; en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo (1-6C) y cicloalquilo (3-6C).

- 5
9. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R₁ se selecciona de alquilo (1-6C), cicloalquilo (3-6C) y heterociclilo; en donde dicho alquilo (1-6C) o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo (1-4C), halo, NR_cR_d, OR_c y S(O)_pR_c donde p es 0, 1 o 2, y en donde R_c y R_d se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-2C).
- 10
10. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), ciano, NR_jR_k y OR_j, en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) y halo; y en donde R_j y R_k se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-2C).
- 15
11. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R₂ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C) y OH.
- 20
12. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R₃ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), haloalquilo (1-4C), haloalcoxi (1-4C), amino, ciano, alquilo (2-4C), NR_iR_m, OR_i, C(O)R_i y (CH₂)_yNR_iR_m donde y es 1, 2 o 3; en donde dicho alquilo (1-4C) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de amino, hidroxilo, alcoxi (1-2C) y halo; y en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-4C).
- 25
13. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R₃ se selecciona de hidrógeno, halo, alquilo (1-4C), alcoxi (1-4C), NR_iR_m y OR_i, en donde R_i y R_m se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo (1-2C).
- 30
14. El compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R₃ es un halógeno.
- 35
15. Un compuesto, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, que se selecciona de uno cualquiera de los siguientes:
- 40

1-(terc-Butil)-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1H-Indol-2-il)-1-(1-metilsulfonyl-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(1-metilsulfonyl-4-piperidil)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-(trans-4-(4-Amino-3-(1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;
 3-(1H-Indol-2-il)-1-(trans-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(trans-4-morfolinociclohexil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-[4-(trans-4-Amino-3-(3-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
 50 1-terc-Butil-3-{1H-pirrol-2,3-b}piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-{3-cloro-1H-pirrol-2,3-b}piridin-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(1H-Indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(propan-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 55 5-(1H-Indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrol-2-il]-1,2,4-triazin-4-amina;
 5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-(propan-2-il)pirrol-2-il]-1,2,4-triazin-4-amina;
 3-(6-Bromo-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(6-Bromo-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;
 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-carbonitrilo;
 60 (2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)metanol;
 1-(terc-Butil)-3-(6-cloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-Isopropil-5-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-2-il)-1H-pirazolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 1-(1-Metanosulfonylpiperidin-4-il)-3-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrol-2,3-b)piridin-2-il)-1-(1-metanosulfonylpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
 65 amina;
 1-terc-Butil-3-(3,6-dicloro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 1-terc-Butil-3-{3-cloro-6-[(metilamino)metil]-1H-indol-2-il}-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-[3-cloro-6-(metoximetil)-1H-indol-2-il]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-[cis-4-(4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil]carbamato de
 5 terc-butilo;
 (trans-4-(4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)ciclohexil)carbamato de
 terc-butilo;
 N-[cis-4-(4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
 il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
 N-[trans-4-(4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
 10 il)ciclohexil]carbamato de terc-butilo;
 1-Metil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-Isopropil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 3-(3-Bromo-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 15 3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(6-(Aminometil)-3-cloro-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-(trans-4-(4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
 il)ciclohexil)ciclopropanocarboxamida;
 1-Isopropil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 20 Diclorhidrato de 1-(cis-4-aminociclohexil)-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-
 4-amina;
 1-Ciclohexil-3-(1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-[4-Amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
 1-Ciclohexil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-Ciclobutil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 25 1-Etil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-etil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 5-(1H-Indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 5-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-7-isopropil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina;
 30 3-(3-Bromo-1H-indol-2-il)-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(terc-Butil)-3-(5-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(terc-Butil)-3-(3,5-dicloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-cloro-1H-indol-6-il)propan-2-ol;
 N-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-il)metanosulfonamida;
 35 1-(2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-6-il)-3-metilurea
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 4-((4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)benzonitrilo;
 1-(Azetidin-3-il)-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 40 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-
 amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 45 1-(sec-Butil)-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-isopropil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-metil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclobutil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 50 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclohexil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 N-[trans-4-[4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-
 il]ciclohexil]ciclopropanocarboxamida;
 3-[4-Amino-3-(3-cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il]ciclopentanol;
 1-terc-Butil-3-(6-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 55 1-terc-Butil-3-(3-cloro-6-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-(terc-Butil)-3-(3-cloro-6-((dimetilamino)metil)-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 7-Cloro-1-isopropil-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(5-fluoro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(4-cloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 60 1-(terc-Butil)-3-(3-fluoro-1H-indol-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2-(4-(dimetilamino)piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-
 4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 65 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-isopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-neopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;

- 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-propil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(3-cloro-5-fluoro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 1-terc-Butil-3-(5-metil-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-indol-2-il)-1-(tetrahidrofuran-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 3-(3-Cloro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-2-il)-1-(2-(piperidin-1-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;
 2-(4-Amino-1-(terc-butil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina-6-carbonitrilo;
 1-terc-Butil-3-(3,4-dicloro-1H-indol-2-il)pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; y
 2-(4-Amino-1-terc-butil-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-carbonitrilo.
- 5
- 10
16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 15
17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para usar en la terapia.
- 20
18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, o una sal, hidrato o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, para usar en el tratamiento del cáncer.
- 25
19. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde dicho cáncer es leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de hígado, cáncer de páncreas, cáncer de cerebro, cáncer de piel, cáncer medular de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas, una neoplasia maligna o un tumor maligno.
- 30
20. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el cáncer comprende una forma mutante de la quinasa RET; opcionalmente en donde la forma mutante de la quinasa RET es RET^{V804M}.
- 35
21. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el compuesto inhibe la proliferación celular, regula la proliferación celular, inhibe la angiogénesis, inhibe la metástasis, inhibe la invasión de células tumorales a estructuras normales vecinas o promueve la apoptosis.
22. El compuesto o la composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 18, donde el compuesto inhibe selectivamente la actividad de la enzima quinasa RET, o la actividad enzimática de formas mutantes de la misma, sobre la actividad de la enzima KDR *in vitro* o *in vivo*, opcionalmente en donde la forma mutante es RET^{V804M}.