

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 089**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/04 (2006.01)

C07D 473/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2007 E 07870684 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2024360**

54 Título: **Pirazolpirimidinas sustituidas**

30 Prioridad:

15.05.2006 US 800375 P

14.05.2007 US 803320

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

05.06.2013

73 Titular/es:

**CEPHALON, INC. (100.0%)
41 MOORES ROAD P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US**

72 Inventor/es:

**BACON, EDWARD R.;
BAILEY, THOMAS R.;
BECKNELL, NADINE C.;
GINGRICH, DIANE E.;
HOSTETLER, GREG;
HUDKINS, ROBERT L.;
LEARN, KEITH S. y
WAGNER, JASON C.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 406 089 T3

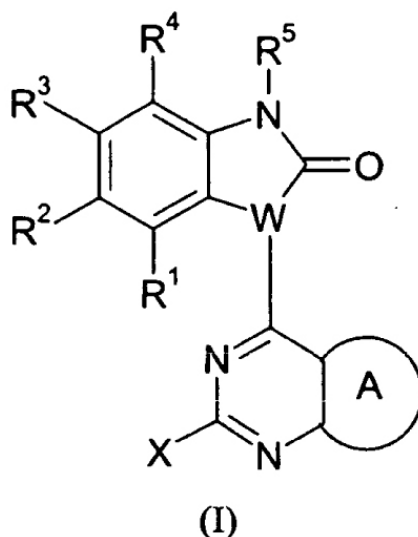
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Pirazolpirimidinas sustituidas

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a composiciones químicas, procesos para la preparación de las mismas y usos de la composición. Particularmente, la presente invención se refiere a composiciones que incluyen pirimidinas heterobíclicas sustituidas de la Fórmula (I):



en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X, W, y el anillo A son como se define en la presente; composiciones farmacéuticas de pirimidinas heterobíclicas sustituidas de Fórmula (I); y compuestos para el uso de enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedades neurotraumáticas, depresión y/o diabetes. Más particularmente, la presente invención se refiere a pirazolpirimidinas de Fórmula (I).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina heterobíclica sustituida, en particular a oxindoles de pirazolpirimidina, que actúan como inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3 y la quinasa 5 dependiente de la ciclina.

La glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) es una serina/treonina proteína quinasa compuesta de dos isoformas (α y β) codificadas por genes diferentes la GSK 3 es expresada altamente en el sistema nervioso central y periférico, con la GSK3 β predominando en el cerebro. Ambas isoformas de la GSK3 fosforilan y regulan la actividad de varios sustratos de proteínas, incluyendo la glucógeno sintasa, β -catenina, piruvato deshidrogenasa, factor 3b del inicio de la elongación, y tau. La GSK3 es regulada por la insulina, que estimula la síntesis del glucógeno por la activación del receptor de la PI3 Quinasa y la proteína quinasa B. La PKBB fosforila la GSK3 β en la serina 9, resultando en su inactivación. La insulina también activa la proteína fosfatasa 1. Ambas acciones de la insulina llevan a la desfosforilación y activación de la glucógeno sintasa (Srivastava and Pandey, Mol Cell Biochem.182:135-141, 1998; Cohen, Biochem Soc Trans., 21:555-567, 1993), y la producción del glucógeno de la glucosa. La degradación de la β -catenina aumenta después de la fosforilación por la GSK3 (Ikeda, y otros, EMBO, 17:1371-1384, 1998). La reducción en la β -catenina puede aumentar la sensibilidad de las neuronas a la toxicidad del amiloide β (A β) (Zhang y otros, Nature, 395:698-702, 1998). la GSK3 β también fosforila la deshidrogenasa de piruvato y evita la conversión del piruvato a acetil CoA (Hoshi, y otros, PNAS, 93:2719-2723, 1996). Este acetil CoA es crítico para la síntesis de la acetilcolina, la pérdida de la cual está implicada en el deterioro cognitivo en la Enfermedad de Alzheimer (AD). La GSK3 α regula la producción del A β de la proteína precursora amiloide (Phiel y otros, Natura. 423:435-9, 2003). Dos proteasas, β - y γ -secretasa liberan el término carboxi aminoácido (respectivamente) del A β . De una manera dependiente de la concentración, el A β precipita en especies tóxicas, fibrilares en el cerebro AD y se piensa que lleva a secuencias adicionales de la enfermedad. La fosforilación de eIF2B por la GSK-3 β reduce la traducción de la proteína. la activación del eIF2B por IGF1 está mediada por la inactivación de la GSK3 β (Welsh y otros, FEBS Letts, 421:125-130, 1997). El papel de la fosforilación de tau por la GSK3 se tratará después de la descripción de la CDK5.

La Quinasa 5 Dependiente de la Ciclina (CDK5) es también una serina/treonina proteína quinasa, y está relacionada estructuralmente con la GSK3. La activación de la CDK5 predomina en el sistema nervioso debido a la

expresión de la p35, una proteína accesorio relacionada con las ciclinas y necesaria para la actividad de la CDK5 (Dhavan y Tsai, *Nat rev. Cell Biol*, 2:749-759, 2001). Al contrario que las CDK1, 2, 4, y 6 que están activas en el ciclo celular, la CDK5 es activada en las neuronas después de que la división celular ha terminado, después de la diferenciación y expresión de la p35. La actividad de la CDK5 está regulada por la expresión de la p35 y una forma escindida por calpaína de la p35, conocida como p25 (Patzke and Tsai, *J Biol Chem*, 277:8054-8060, 2002). La generación de p25 lleva a actividad de la CDK5 aumentada y deslocalizada ya que 1) a la p25 le falta la porción localizadora de la membrana encontrada en la p35, y 2) la p25 tiene una vida media residente más larga en el citoplasma. La CDK5 fosforila un número de sustratos incluyendo el DARPP-32, NR2a (subunidad receptora de la NMDA), MEF-2, PSD-95, synaptojanin-1, CRMP2, y tau. La fosforilación por la CDK5 en thr75 lleva a la inhibición de la PKA en la cascada de señalización del receptor de dopamina 1 (D1), inhibiendo de esta manera la señalización de la D1 (Bibb y otros, *Nature*, 402: 669-671 1997). La facilitación de la señalización de la D1 puede ser útil para el tratamiento de la depresión o la Enfermedad de Parkinson (Chergui, y otros., *PNAS*, 10:2191-2196, 2004). La fosforilación de la NR2a por la CDK5 modula la potenciación a largo plazo y puede inducir la muerte celular apoptótica posterior a la isquemia (Wang y otros, *Nat Neurosci.*, 6:1039-47, 2003). La fosforilación dependiente de la CDK5 de la PSD-95 regula dinámicamente la agrupación de los receptores PSD-95/NMDA en la sinapsis, proporcionando un mecanismo posible para cambios rápidos en la densidad y/o número de receptores sinápticos (Morabito, et. al., *J Neurosci.*, 24:865-876, 2004). La CDK5 también fosforila la synaptojanin 1 de la fosfatasa presináptica y regula su función tanto in vitro como en sinaptosomas intactos (Lee y otros, *PNAS*, 101:546-551, 2004). La CRMP2 es también fosforilada por la CDK5, llevando a una reducción en la afinidad de enlace de la CRMP-tubulina y modulando el colapso del cono de crecimiento. La CDK5 primariamente fosforila la CRMP2 en la Ser522 y la GSK3 β secundariamente fosforila en la Thr509. La CRMP2 de doble fosforilado es reconocida por el anticuerpo 3F4, altamente reactivo con los ovillos neurofibrilares (NFT) del cerebro AD (Uchida, y otros, *Genes Cells*, 10:165-179, 2005). En general, el papel de la CDK5 es la formación sináptica y la función está bien fundamentada.

Las pruebas experimentales apoyan un papel tanto para la GSK3 como la CDK5 en la patología de ovillos y placas del AD, concretamente en la hiperfosforilación tau que lleva a la formación de NFT. El cerebro AD está caracterizado por NFTs intracelulares y placas seniles extracelulares que consisten de depósitos de A β . Se piensa que ambos agregados de proteína precipitan la pérdida neuronal y sináptica, llevando a la pérdida de memoria y al deterioro cognitivo de la AD (Hardy, *J Mol Neurosci*, 20:203-6, 2003).

Las NFTs están compuestas de formas hiperfosforiladas, agregadas de la proteína tau específica, citoesquelética (Cairns y otros, *J Pathol*, 204:438-449, 2004). La función primaria de la tau es estabilizar los microtúbulos neuronales, para mantener la arquitectura axonal, y permitir el transporte de materiales tanto del cuerpo celular a la sinapsis, como de la sinapsis de vuelta al cuerpo celular. En el AD, la tau está hiperfosforilada en muchos residuos de serina/treonina, llevando a un enlace pobre de la tau al microtúbulo y la pérdida de la interacción trófica entre el cuerpo celular y la sinapsis. Las NFTs representan uno de los rasgos característicos del cerebro AD, y también están presentes en los cerebros de individuos con parálisis supranuclear progresiva, demencia frontotemporal con parkinsonismo-17, enfermedad de Neimann-Pick, degeneración corticobasal, esclerosis lateral amiotrófica, demencia pugilística, etc.

Las NFTs están compuestas de agregados insolubles de proteína tau, hiperfosforilados en muchos residuos de serina y treonina y formados en filamentos helicoidales emparejados. La hiperfosforilación de la tau resulta en una afinidad más baja para el microtúbulo y puede representar el primer paso hacia la formación de agregados. Tanto la CDK5 como la GSK3 fosforilan la tau en sistemas in vitro libres de células y basados en células en muchos de los mismos sitios presentes en el cerebro AD. Los anticuerpos dirigidos contra tanto la GSK3 (Pei, y otros, *J. Neuropath. Exp. Neurol.*, 58: 1010-1019, 1999) como la CDK5 (Pei, y otros, *Brain Res*, 797:267-277, 1998) decoran las NFTs en el cerebro AD, demostrando la asociación cercana entre estas quinasas y la tau hiperfosforilada que comprende los ovillos. La sobreexpresión de la actividad de la quinasa en modelos animales transgénicos (Lucas, y otros, *EMBO J.*, 20:27-39, 2001; Cruz, et al., *Neuron*, 40:471-83, 2003) también demuestra su capacidad de hiperfosforilar la tau (tanto la CDK5 como la GSK3) y causa la formación de NFTs maduras y pérdida neuronal (CDK5). La fosforilación por la GSK3 en muchos epítomos requiere la fosforilación previa por una quinasa C-terminal llamada "cebadora" en el sitio de fosforilación GSK3 (Cohen and Goedert, *Nat Rev Drug Discov*, 3:479-487, 2004). Interesantemente, la CDK5 ha sido implicada como una quinasa cebadora (en la fosfoserina 235) para la GSK3, que actúa para fosforilar la treonina 231, un sitio que es fosforilado prematuramente en la progresión de la patología NFT del AD (Augustinack, y otros, *Acta Neuropathol (Berl)*. 103:26-35, 2002; Li T, Hawkes C, Qureshi HY, Kar S, Paudel HK, *Biochemistry*, 45:3145-4154, 2006).

Otros estados de enfermedad en los que se piensa que la GSK3 juega un papel incluyen la isquemia cerebral. La Actividad de la GSK3 aumenta en modelos celulares y animales de neurodegeneración y apoptosis, como la isquemia cerebral (Bhat, y otros., *PNAS*, 97:11074-11079, 2000). El litio, como un representante del inhibidor de la GSK3, es neuroprotector en estos modelos (Ren, y otros, *PNAS, U S A*, 100:6210-6215, 2003). El litio inhibe la GSK3 a concentraciones que también se sabe que son terapéuticas en trastornos bipolares (Gould, et al., *J Clin Psychiatry*, 65:10-21, 2004), implicando la inhibición de la GSK3 como un camino terapéutico en esta enfermedad.

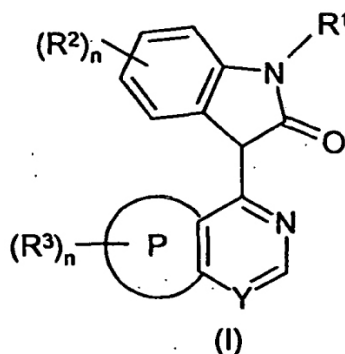
La actividad de la GSK3 aumenta en los linfocitos periféricos y cerebros de pacientes con esquizofrenia, como resulta evidente por los niveles reducidos de tanto la quinasa AKT1 inhibidora ascendente, y la fosforilación ser9 inhibidora de la GSK3 β (Emamian y otros, Nat Genet, 36:131-137, 2004). El tratamiento clínico lleva a la normalización de esta vía.

La diabetes mellitus tipo 2 está caracterizada por la producción de insulina reducida debido a la pérdida de las células beta pancreáticas después de un periodo de sensibilidad a la insulina reducida. Con el receptor de la insulina señalan la disfunción que está también presente en la enfermedad, se ha planteado la hipótesis de que la inhibición directa de la GSK3 alivia la hiperglucemia y permite la síntesis del glucógeno normal y la utilización de la glucosa (Wagman, y otros, Curr Pharm Des., 10:1105-1137, 2004).

Estos compuestos como los inhibidores de la GSK3 están indicados como útiles para el tratamiento y/o profilaxis de condiciones en las que hay necesidad de inhibición de la GSK3, como diabetes, condiciones asociadas con la diabetes, enfermedades neurodegenerativas crónicas como la Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico subagudo, parkinsonismo panencefálico, demencia pugilística, complejo de demencia guan-parkinsonial, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple, y enfermedades neurotraumáticas como ictus agudo, trastornos del estado de ánimo como la esquizofrenia y trastornos bipolares, la promoción de la recuperación funcional post ictus, hemorragia cerebral (angiopatía amiloide cerebral solitaria), pérdida de cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, lesión cerebral traumática, cáncer, leucopenia, síndrome de Down, enfermedad corporal de Lewy, inflamación e inmunodeficiencia.

Estos compuestos como inhibidores de la DCK5 están indicados que son útiles para el tratamiento y/o profilaxis de condiciones en la que hay necesidad de inhibición de la CDK5 como enfermedades neurodegenerativas crónicas, Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico subagudo, parkinsonismo postencefálico, demencia pugilística, complejo de demencia guan-parkinsonial, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica y trastornos del estado de ánimo como la depresión.

La WO 03/053330 divulga inhibidores de la GSK de fórmula (I)

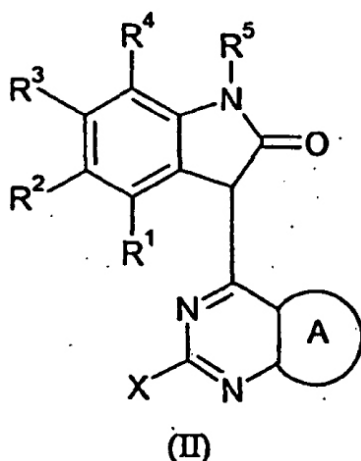


ninguno de los cuales es una pirazolpirimidina.

Por lo tanto, hay una necesidad de nuevas clases de compuestos que posean las propiedades beneficiosas. Se ha descubierto que una clase de compuestos, referidos en la presente como compuestos de pirimidina heterocíclicos sustituidos, en particular oxindoles de pirazolpirimidina sustituidos, son útiles como agentes para tratar o evitar varias enfermedades o trastornos divulgados en la presente.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención en un aspecto está dirigida a varios compuestos nuevos de estructura:



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X y el anillo A son como se define en la presente, en sus formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde los miembros constituyentes se definen *infra*.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la presente invención en donde las composiciones comprenden uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos de la presente invención, o una forma de sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto para el uso en los métodos de tratar o prevenir enfermedades o trastornos, incluyendo enfermedades neurodegenerativas crónicas seleccionadas de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico subagudo, parkinsonismo postencefalítico, demencia pugilística, complejo de demencia guan-parkinsonial, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, y esclerosis múltiple.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto para el uso en los métodos de tratar o prevenir enfermedades o trastornos, incluyendo enfermedades neurotraumáticas seleccionadas de ictus agudo, trastornos del estado de ánimo como la esquizofrenia y trastornos bipolares, la promoción de la recuperación funcional post ictus, hemorragia cerebral (angiopatía amiloide cerebral solitaria), pérdida de cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, lesión cerebral traumática, cáncer, leucopenia, síndrome de Down, enfermedad corporal de Lewy, inflamación e inmunodeficiencia.

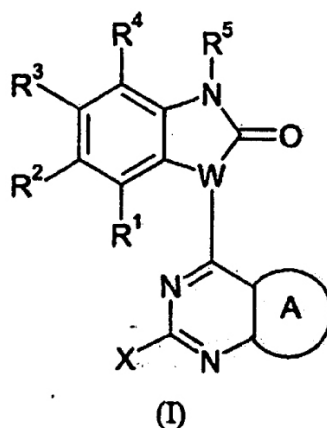
Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para el uso en los métodos para tratar la depresión.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para el uso en los métodos para tratar la diabetes.

Estos y otros objetos, características y ventajas de las pirazolpirimidinas sustituidas serán divulgados en la siguiente descripción detallada de la divulgación de la patente.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

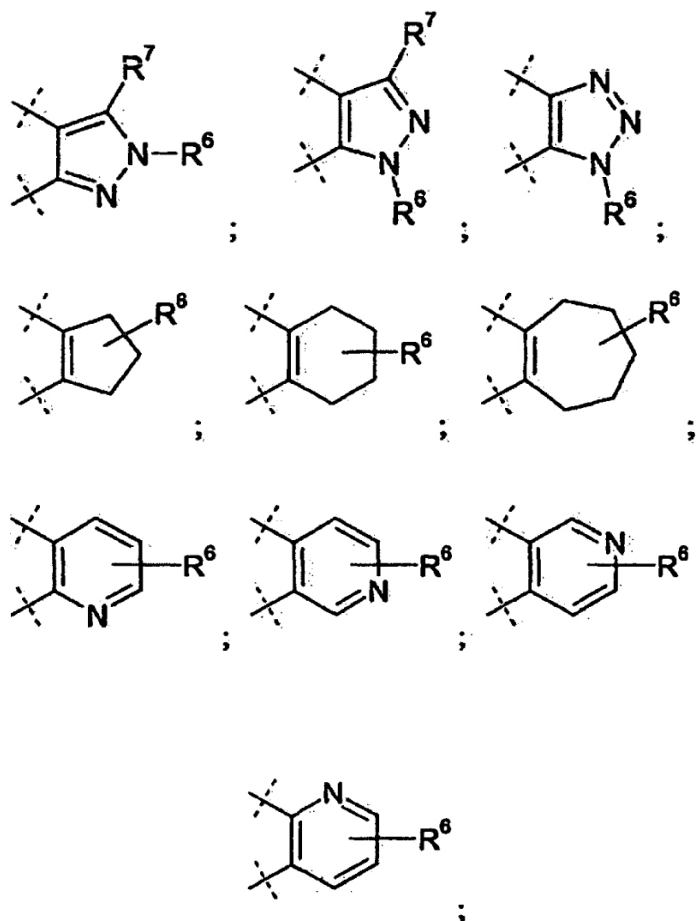
En una primera realización, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula (I)



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

W es CH o N;

el anillo A es



R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-NR^{13}R^{14}$, $-NHR^{13a}$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13a}C(=O)R^{15}$, $-NR^{13a}CO_2R^{15}$, $-OC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13a}C(=S)R^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, y alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-1 R^{19} .

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 o un profármaco de un grupo amino, en donde un profármaco de un grupo amino comprende una porción química seleccionada de alquilo- $C(=O)-$, alqueno- $C(=O)-$, alquino- $C(=O)-$,

- carbociclilo-C(=O)-, carbocicliloalquilo-C(=O)-, alquilo-S(=O)₂-, carbociclilo-S(=O)₂-, carbocicliloalquilo-S(=O)₂-, alquilo-NHC(=O)-, carbociclilo-NHC(=O)-, carbocicliloalquilo-NHC(=O)-, alquilo-OC(=O)-, carbociclilo-OC(=O)-, carbocicliloalquilo-OC(=O)-, alquilo-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbociclilo-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, alquilo S(=O)₂-NH-C(=O)-, and carbociclilo-S(=O)₂-NH-C(=O)- enlazada con el grupo amino, o un derivado de acetato, formato o benzoato del grupo amino;
- 5
- R⁶ es seleccionado de H;
alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-2 R²²;
alquenilo C₂-C₆ sustituido por 0-2 R²²;
10 alquinilo C₂-C₆ sustituido por 0-2 R²²; y
cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por 0-3 R²²;
- R⁷ es H, -NO₂, halo, alquilo C₁-C₄ o -NR²³R²⁴;
- 15 X es seleccionado de -NR⁹R¹⁰, halo, OR¹², -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -CH₂NR⁹R¹⁰, -CH₂OR¹², -NHOR¹⁶, -C(=O)R¹⁸, -C(=O)OR¹⁸, -OC(=O)R¹⁸, -C(=O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁶C(=O)R¹⁸, NR¹⁶CO₂R¹⁸, -OC(=O)NR⁹R¹⁰, -NR¹⁶C(=S)R¹⁸, -SR¹⁸, -S(=O)R¹⁸, -S(=O)₂R¹⁸, -S(=O)₂NR⁹R¹⁰, y -NR¹⁶S(=O)₂R¹⁸;
- 20 R⁹ y R¹⁰ son en cada aparición seleccionados independientemente de H, -NH₂;
alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-1 R¹⁹;
alquenilo C₂-C₆ sustituido por 0-1 R¹⁹;
alquinilo C₂-C₆ sustituido por 0-1 R¹⁹;
25 arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R¹⁹;
carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R¹⁹; y
grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R¹⁹; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R¹⁹; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;
- 30 alternativamente R⁹ y R¹⁰, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, S, S(=O), y S(=O)₂, en donde el anillo heterocíclico de 3-7 eslabones es sustituido con 0-1 R¹⁷;
- 35 R¹¹ en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;
- R¹² en cada aparición es seleccionado independientemente de haloalquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R¹⁹;
- 40 R¹³ y R¹⁴, en cada aparición, son seleccionados independientemente de H, alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-3 R³⁰; y arilo C₆-C₁₀ sustituido con 0-5 R³⁰;
- 45 R^{13a} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C₁-C₄, y arilo C₆-C₁₀;
- R¹⁵ en cada aparición es seleccionado independientemente de H;
alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-1 R³⁰;
alquenilo C₂-C₆ sustituido por 0-1 R³⁰;
alquinilo C₂-C₆ sustituido por 0-1 R³⁰;
50 arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³⁰;
carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R³⁰; y
grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;
- 55 R¹⁶ en cada aparición es seleccionado independientemente de H y alquilo C₁-C₄;
- 60 R¹⁷ es H, -NR²³R²⁴, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, haloalquilo C₁-C₄, -NHOH, OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=O)R²⁵, NR^{23a}CO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR^{23a}S(=O)₂R²⁵, o alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R¹⁹;
- R¹⁸ en cada aparición es seleccionado independientemente de H;
alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-1 R³⁰;
alquenilo C₂-C₆ sustituido por 0-1 R³⁰;
65 alquinilo C₂-C₆ sustituido por 0-1 R³⁰;

arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³⁰;

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R³⁰; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R¹⁹ en cada aparición es seleccionado independientemente de H, -NR²³R²⁴, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, haloalquilo C₁-C₄, -NHOH, OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NR^{13a}C(=O)R²⁵, NR^{13a}CO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR^{13a}S(=O)₂R²⁵, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R³⁰;

alqueno C₂-C₄ sustituido por 0-1 R³⁰;

alquino C₂-C₄ sustituido por 0-1 R³⁰;

arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³⁰;

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R³⁰; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R²² es H, -NR²³R²⁴, -N³, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₇, fenilo, -NHOH, OR²⁵, -CH₂OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=O)R²⁵, NR^{23a}CO₂R²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=S)R²¹⁵, SR²¹, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, o -NR^{23a}S(=O)₂R²⁵;

R²³ y R²⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H o alquilo C₁-C₆;

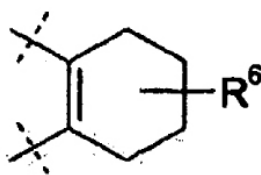
alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, y S; en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones está sustituido con 0-1 alquilo C₁-C₄;

R^{23a} en cada aparición es seleccionado independientemente de H y alquilo C₁-C₄;

R²⁵ en cada aparición es seleccionado independientemente de H y alquilo C₁-C₆; y

R³⁰ es H, F, Cl, BR, -CF₃, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆

siempre cuando el anillo A sea

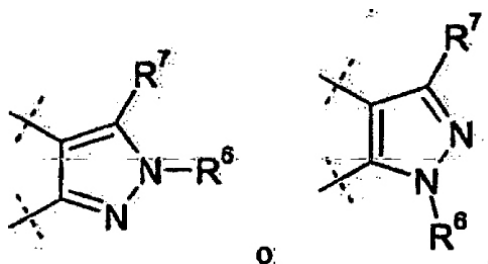


entonces X es -NR₉R¹⁰;

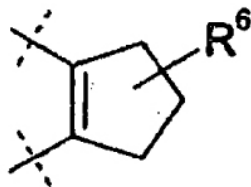
en donde los profármacos de los compuestos son derivados de acetato, formato o benzoato de alcohol o grupos funcionales amino; o ésteres alquilo, carbocíclico, arilo o alquilarilo de grupos carboxi.

En una realización preferida, W es CH.

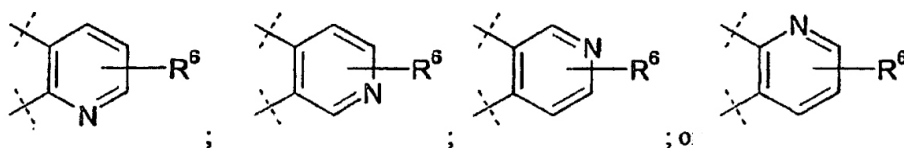
En una realización preferida, el anillo A es



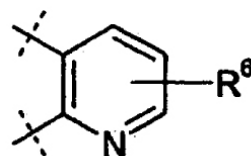
En una realización preferida el anillo A es



En una realización preferida el anillo A es



En una realización preferida el anillo A es



En una realización preferida, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$ y $-CF_3$.

En una realización preferida R^1 es H y R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$ y $-CF_3$.

En una realización preferida R^1 , R^3 y R^4 son cada uno H y R^2 es seleccionado de H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-CN$, y $-CF_3$.

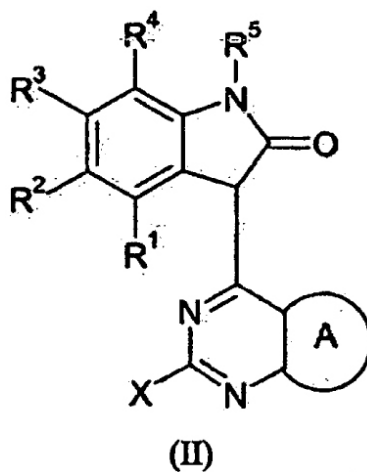
En una realización preferida X es NR^9R^{10} , halo, alquilo C_1-C_4 , o OR^{12} .

En una realización preferida X es NR^9R^{10} .

En una realización preferida X es NHR^9 .

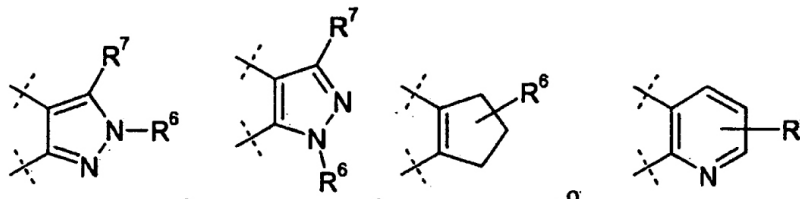
En una realización preferida, R^5 es H.

En otra primera realización, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula (II):



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos de acuerdo con la realización anterior, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

el anillo A es



R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, alquenoilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es H, alquilo C_1-C_6 o un profármaco de un grupo amino de acuerdo con la realización anterior;

R^6 es seleccionado de H;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ;
alquenoilo C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ;
alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ; y
cicloalquilo C_3-C_7 sustituido por 0-3 R^{22} ;

R^7 es H, $-NO_2$, halo, alquilo C_1-C_4 o $-NR^{22}R^{24}$;

X es $-NR^9R^{10}$, halo, OR^{12} , alquilo C_1-C_4 , o alquenoilo C_2-C_4 .

R^9 y R^{10} son en cada aparición seleccionados independientemente de H, $-NH_2$;

alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
alquenoilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{19} ;
carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{19} ; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

alternativamente R^9 y R^{10} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, S, $S(=O)$, y $S(=O)_2$, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones es sustituido con 0-1 R^{17} ;

R^{11} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^{12} en cada aparición es seleccionado independientemente de haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-1 R^{19} ;

R^{17} es H o alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{19} ;

R^{19} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, $-NR^{23}R^{24}$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, haloalquilo C_1-C_4 , $-NHOH$, OR^{25} , $C(=O)R^{25}$, $C(=O)OR^{25}$, $OC(=O)R^{25}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{23a}C(=O)R^{25}$, $NR^{23a}CO_2R^{25}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{23a}C(=S)R^{25}$, SR^{25} , $S(=O)R^{25}$, $S(=O)_2R^{25}$, $S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{23a}S(=O)_2R^{25}$, alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;
alquenoilo C_2-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;
alquinilo C_2-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;
arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{30} ;
carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{30} ; y
grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R^{22} es H, $-NR^{23}R^{24}$, $-N^3$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, alquilo C_1-C_4 , alquenoilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_3-C_7 , fenilo, $-NHOH$, OR^{25} , $-CH_2OR^{25}$, $C(=O)R^{25}$, $C(=O)OR^{25}$, $OC(=O)R^{25}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$,

$\text{NR}^{23a}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{25}$, $\text{NR}^{13a}\text{CO}_2\text{R}^{25}$, $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$, $\text{NR}^{23a}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{25}$, SR^{25} , $\text{S}(=\text{O})\text{R}^{25}$, $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{25}$; $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$,
o $-\text{NR}^{23a}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{25}$;

R^{23} y R^{24} en cada aparición son seleccionados independientemente de H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

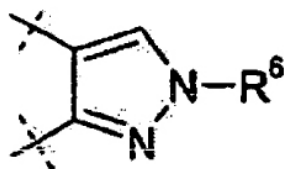
alternativamente, R^{23} y R^{24} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, y S; en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones está sustituido con 0-1 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

R^{23a} en cada aparición es seleccionado cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$;

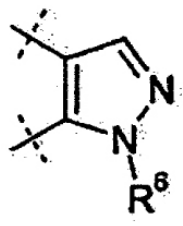
R^{25} en cada aparición es seleccionado cada uno independientemente de H y alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$; y

R^{30} es H, F, Cl, Br, $-\text{CF}_3$, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_6$

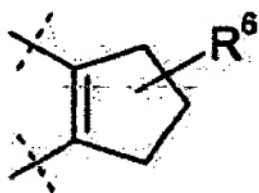
En una realización preferida, el anillo A es



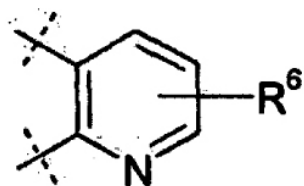
En una realización preferida, el anillo A es



En una realización preferida, el anillo A es



En una realización preferida, el anillo A es



En una realización preferida, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{CF}_3$.

En una realización preferida R^1 es H y R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$ y $-\text{CF}_3$.

En una realización preferida R^1 , R^3 y R^4 son cada uno H y R^2 es seleccionado de H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-NO_2$, $-CN$ y $-CF_3$.

En una realización preferida X es NR^9R^{10} .

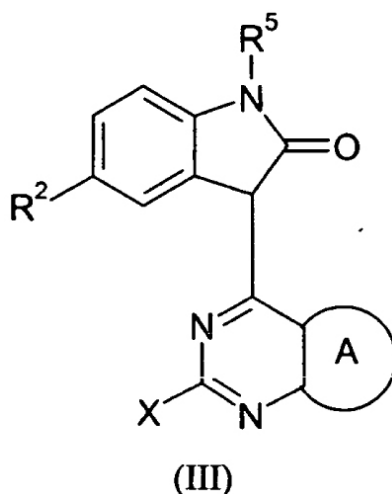
En una realización preferida X es $-NHR^9$.

En una realización preferida R^6 es alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} .

En una realización preferida, R^6 es cicloalquilo C_3-C_7 sustituido por 0-2 R^{22} .

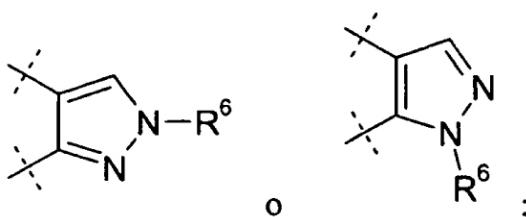
En una realización preferida, R^6 es ciclopentilo.

En otra primera realización, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula (III):



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos de acuerdo con la realización anterior, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

el anillo A es



R^2 es seleccionado de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es H, metilo, o un profármaco de un grupo amino de acuerdo con la realización anterior;

R^6 es seleccionado de H;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ;
alqueno C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ;
alquino C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ; y
cicloalquilo C_3-C_7 sustituido por 0-2 R^{22} ;

X es $-NR^9R^{10}$, halo, OR^{12} , alquilo C_1-C_4 , o alqueno C_2-C_4 .

R^9 y R^{10} son en cada aparición seleccionados independientemente de H, $-NH_2$;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
alqueno C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
alquino C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
alquilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{19} ;
carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{19} ; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
 grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

alternativamente R^9 y R^{10} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, S, S(=O), y S(=O)₂, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones es sustituido con 0-1 R^{17} ;

R^{11} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

R^{12} en cada aparición es seleccionado independientemente de haloalquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R^{19} ;

R^{17} es H o alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^{19} ;

R^{19} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, -NR²³R²⁴, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, haloalquilo C₁-C₄, -NHOH, OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(-O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²⁵, NHCO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, -NHS(=O)₂R²⁵, alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R^{30} ;

alquenilo C₂-C₄ sustituido por 0-1 R^{30} ;

alquinilo C₂-C₄ sustituido por 0-1 R^{30} ;

arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R^{30} ;

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R^{30} ; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R^{22} es H, -NR²³R²⁴, -N₃, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₄, alquinilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₇, fenilo, -NHOH, OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²⁵, NHCO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, o -NHS(=O)₂R²⁵;

R^{23} y R^{24} en cada aparición son seleccionados independientemente de H o alquilo C₁-C₄;

R^{25} en cada aparición es seleccionado cada uno independientemente de H o alquilo C₁-C₄; y

R^{30} es H, F, Cl, Br, -CF₃, alquilo C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄.

En una realización preferida, R^2 es seleccionado de H, F, Cl, Br, -OCH₃, -NO₂, -CN, y -CF₃.

En una realización preferida, R^6 es ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

En una realización preferida, R^6 es ciclopentilo.

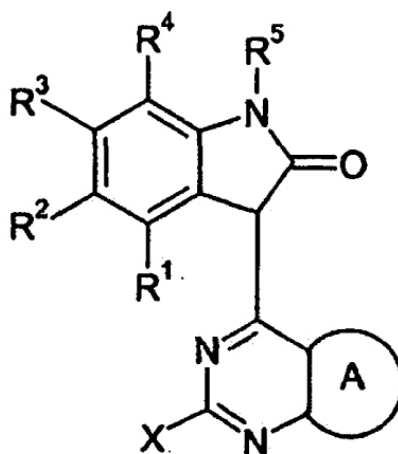
En una realización preferida X es -NR⁹R¹⁰.

En una realización preferida X es -NHR⁹.

En una realización preferida R^6 es ciclopentilo y X es -NR⁹R¹⁰.

En una realización preferida, R^2 es seleccionado de F, Cl, Br, -OCH₃, -CN, y -CF₃; y X es -NR⁹R¹⁰.

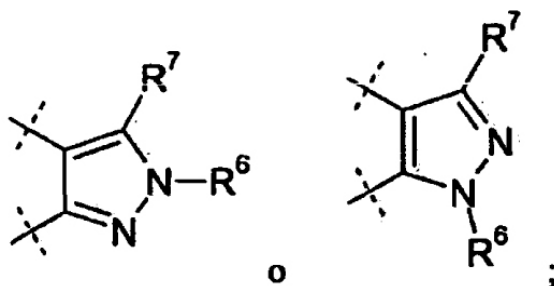
En otra primera realización, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula (II)



(II)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, en donde:

el anillo A es



R¹, R², R³ y R⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H, F, Cl, Br, -OCH₃, -NO₂, -CN, y -CF₃;

R⁵ es H;

R⁶ es seleccionado de H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, n-pentilo, i-pentilo, alilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂N₃, y -CH₂CH₂CH₂NHCH₃;

R⁷ es H o -NO₂;

X es seleccionado de Cl, metilo, etilo, propilo, butilo, -OH; -OCH₂CH₂N(CH₃)₂; -OCH₂CH₂(pirid-3-il);

-NHCH₃; -NCH₂CH₃; -NHCH(CH₃)₂; -NHCH₂CH₂CH₂CH₃; -NHCH₂CH(CH₃)₂;

-NHCH₂CH₂CF₃; -NHCH=CH₂; -NHCH₂CH=CH₂;

-NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂; -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂;

-NHCH₂CH₂CH₂NH(CH₃);

-NHCH₂CH₂NH₂; -NHCH₂CH₂CH₂NH₂; -N(H)CH₂CH(NH₂)CH₃;

-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂; -NHNH₂; -NHCH₂CH₂NHC(=O)CH₃;

-N(CH₂CH₂OCH₃)₂; -N(H)CH₂CH₂OH₃; -N(H)CH₂CH₂CH₂OCH₃;

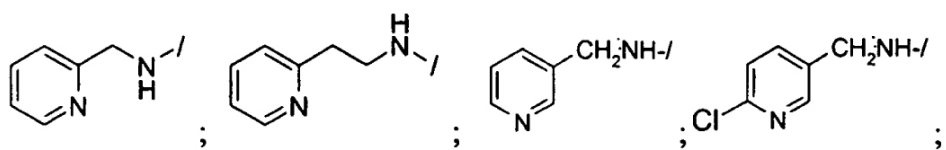
-N(H)CH₂CH₂OCH₂CH₃; -N(H)CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃;

-N(CH₂CH₂OH)₂; -N(H)CH₂CH(OH)CH₃; -N(H)CH₂CH(OH)CH₂CH₃;

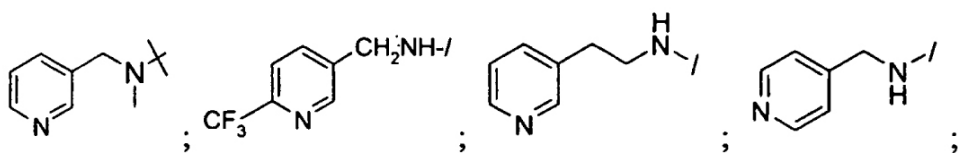
-N(H)CH₂CH(OH)CH₂OH;

-NH(pirid-3-il); -NH(4-F-pirid-3-il); -NH(4-MeO-pirid-3-il); piperazin-1-il;

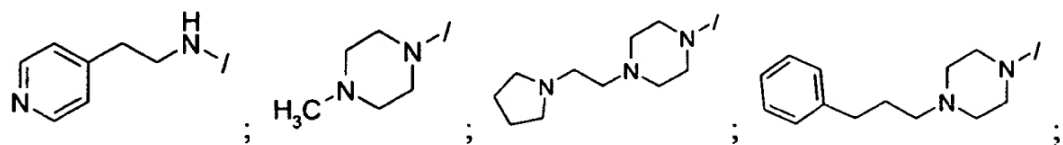
5



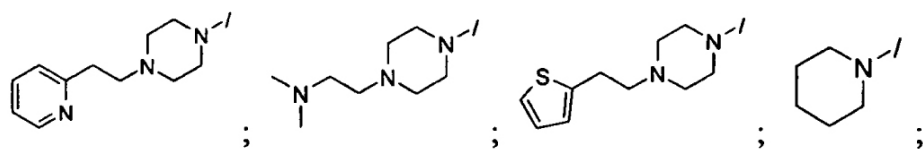
10



15

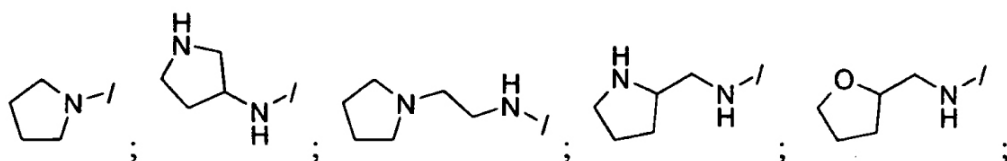


20



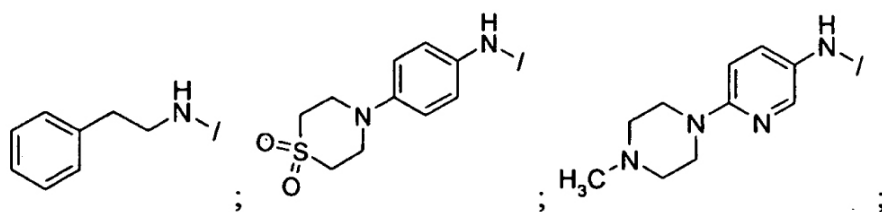
25

30

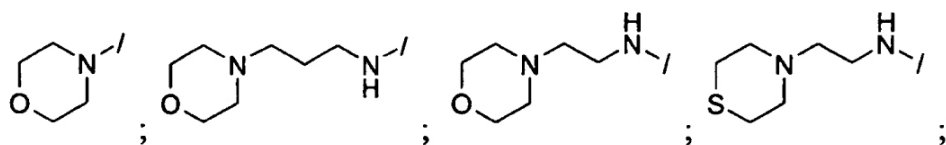


35

40

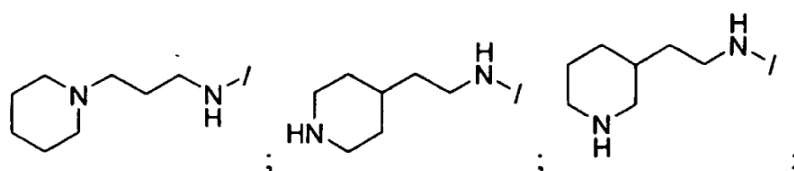


45



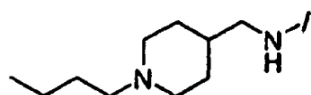
50

55



60 y

65



En otra primera realización, la presente invención proporciona compuestos nuevos de Fórmula (I) seleccionados de los siguientes Ejemplos:

5				Ejemplo 113;
	Ejemplo 114;	Ejemplo 115;	Ejemplo 116;	Ejemplo 117;
	Ejemplo 118;	Ejemplo 119;	Ejemplo 120;	Ejemplo 121;
10	Ejemplo 122;	Ejemplo 123;	Ejemplo 124;	Ejemplo 125;
	Ejemplo 126;	Ejemplo 127;	Ejemplo 128;	Ejemplo 129;
	Ejemplo 130;	Ejemplo 131;	Ejemplo 132;	Ejemplo 133;
	Ejemplo 134;	Ejemplo 135;	Ejemplo 136;	Ejemplo 137;
15	Ejemplo 138;	Ejemplo 139;	Ejemplo 140;	Ejemplo 141;
	Ejemplo 142;	Ejemplo 143;	Ejemplo 144;	
	Ejemplo 149;	Ejemplo 150;	Ejemplo 151;	Ejemplo 152;
	Ejemplo 153;	Ejemplo 154;	Ejemplo 155;	Ejemplo 156;
20	Ejemplo 157;	Ejemplo 158;	Ejemplo 159;	Ejemplo 160;
	Ejemplo 161;	Ejemplo 162;	Ejemplo 163;	Ejemplo 164;
	Ejemplo 165;	Ejemplo 166;	Ejemplo 167;	Ejemplo 168;
	Ejemplo 169;	Ejemplo 170;	Ejemplo 171;	Ejemplo 172;
25	Ejemplo 173;	Ejemplo 174;	Ejemplo 175;	Ejemplo 176;
	Ejemplo 177;	Ejemplo 178;	Ejemplo 179;	Ejemplo 180;
	Ejemplo 181;	Ejemplo 182;	Ejemplo 183;	Ejemplo 184;
	Ejemplo 185;	Ejemplo 186;	Ejemplo 187;	Ejemplo 188;
30	Ejemplo 189;	Ejemplo 190;	Ejemplo 191;	Ejemplo 192;
	Ejemplo 193;	Ejemplo 194;	Ejemplo 195;	Ejemplo 196;
	Ejemplo 197;	Ejemplo 198;	Ejemplo 199;	Ejemplo 200;
	Ejemplo 201;	Ejemplo 202;	Ejemplo 203;	Ejemplo 204;
35	Ejemplo 205;	Ejemplo 211;	Ejemplo 212;	Ejemplo 213;

40

45

(Continúa)

50

55

60

65

(continuada)

5	Ejemplo 214;	Ejemplo 215;	Ejemplo 216;	Ejemplo 217;
	Ejemplo 218;	Ejemplo 219;	Ejemplo 225;	Ejemplo 226;
	Ejemplo 227;	Ejemplo 228;	Ejemplo 229;	Ejemplo 230;
	Ejemplo 231;	Ejemplo 232;	Ejemplo 233;	Ejemplo 234;
10	Ejemplo 235;	Ejemplo 236;	Ejemplo 237;	Ejemplo 238;
	Ejemplo 239;	Ejemplo 240;	Ejemplo 241;	Ejemplo 242;
	Ejemplo 243;	Ejemplo 244;	Ejemplo 245;	Ejemplo 246;
	Ejemplo 247;	Ejemplo 248;	Ejemplo 249;	Ejemplo 250;
15	Ejemplo 251;	Ejemplo 252;	Ejemplo 253;	Ejemplo 254;
	Ejemplo 261;	Ejemplo 262;	Ejemplo 263;	Ejemplo 264;
	Ejemplo 265;		Ejemplo 267;	Ejemplo 268;
	Ejemplo 269;	Ejemplo 270;	Ejemplo 271;	Ejemplo 272;
20	Ejemplo 273;	Ejemplo 275;	Ejemplo 276;	Ejemplo 277;
	Ejemplo 278;	Ejemplo 279;	Ejemplo 280;	Ejemplo 287;
	Ejemplo 288;	Ejemplo 289;	Ejemplo 290;	Ejemplo 291;
	Ejemplo 292;	Ejemplo 293;	Ejemplo 294;	Ejemplo 295;
25	Ejemplo 300;	Ejemplo 301;	Ejemplo 302;	Ejemplo 303;
	Ejemplo 304;		Ejemplo 305;	Ejemplo 306;
	Ejemplo 307;	Ejemplo 309;	Ejemplo 310;	Ejemplo 314;
	Ejemplo 315;	Ejemplo 316;	Ejemplo 317;	Ejemplo 318;
30	Ejemplo 319;	Ejemplo 320;	Ejemplo 321;	Ejemplo 322;
	Ejemplo 323;	Ejemplo 324;	Ejemplo 325;	Ejemplo 326;
	Ejemplo 327;	Ejemplo 328;	Ejemplo 329;	Ejemplo 330;
	Ejemplo 331;	Ejemplo 332;	Ejemplo 333;	Ejemplo 334;
35	Ejemplo 335;	Ejemplo 336;	Ejemplo 337;	Ejemplo 338;
	Ejemplo 339;	Ejemplo 340;	Ejemplo 341;	Ejemplo 342;
	Ejemplo 343;	Ejemplo 344;	Ejemplo 345;	Ejemplo 346;
	Ejemplo 347;	Ejemplo 348;	Ejemplo 349;	Ejemplo 350;
40	Ejemplo 351;	Ejemplo 352;	Ejemplo 353;	Ejemplo 354;
	Ejemplo 358;	Ejemplo 359;	Ejemplo 360;	Ejemplo 361;
	Ejemplo 362;	Ejemplo 363;	Ejemplo 364;	Ejemplo 365;
	Ejemplo 366;	Ejemplo 367;	Ejemplo 368;	Ejemplo 369;
45	Ejemplo 370;	Ejemplo 371;	Ejemplo 372;	Ejemplo 373;
	Ejemplo 374;	Ejemplo 375;	Ejemplo 376;	Ejemplo 377;
	Ejemplo 378;y	Ejemplo 379;		

50 y formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una segunda realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en un método para el tratamiento de enfermedades que comprende administrar a un sujeto con necesidad del mismo la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I), o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la enfermedad es seleccionada de una enfermedad neurodegenerativa crónica, una enfermedad neurotraumática, depresión y diabetes.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en un método de tratar o prevenir enfermedades neurodegenerativas crónicas seleccionadas de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefalítico subagudo, parkinsonismo postencefalítico, demencia pugilística, complejo de demencia guan-parkinsonial, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis múltiple.

En una realización más preferida la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para el uso en un método donde el compuesto es administrado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (AD).

5 En una tercera realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal o forma éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En una tercera realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de Fórmula (I), o una sal o forma éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 En una cuarta realización, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, como se divulga en la presente.

Estos y otros objetos, características y ventajas de las pirazolpirimidinas sustituidas serán divulgadas en la siguiente descripción detallada de la divulgación de la patente.

20 Definiciones

Los siguientes términos y expresiones contenidos en la presente se definen de la manera siguiente:

25 Como se usa en la presente, el término **"alrededor de"** se refiere a un intervalo de valores de $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo la frase "alrededor de 50 mg" incluye $\pm 10\%$ de 50, o de 45 a 55 mg.

30 Como se usa en la presente, un intervalo de valores en la forma de **"x-y"** o **"x a y"**, o **"x hasta y"**, incluye los enteros x, y, y los enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases "1-6", o "1 a 6" o "1 hasta 6" se pretende que incluyan los enteros 1, 2, 3, 4, 5, y 6. Las realizaciones preferidas incluyen cada entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de enteros. Por ejemplo, los enteros preferidos para "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, ó 2-6, etc.

35 Como se usa en la presente **"compuesto estable"** o **"estructura estable"** se refiere a un compuesto que es lo suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento a un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención está dirigida sólo a compuestos estables.

40 Como se usa en la presente, el término **"alquilo"** se refiere a un grupo alquilo de cadena lineal, o ramificado, que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, etc. La porción alquilo de grupos que contienen alquilo, como los grupos alcoxi, alcoxicarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tiene el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferiores, que se prefieren, son los grupos alquilo como se ha definido anteriormente que contienen de 1 a 4 carbonos, como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, y terc-butilo. Una designación como "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

50 Como se usa en la presente, el término **"alquenilo"** se refiere a un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Una designación "alquenilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquenilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. ejemplos de grupos alquenilo incluyen, pero no están limitados a, etenilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, pentenilo, 2,4-pentadienilo, etc. Los grupos preferidos alquenilo incluyen el etenilo y el propenilo.

55 Como se usa en la presente, el término **"alquinilo"** se refiere cadenas de hidrocarburo de cadena lineal, o ramificados de 2 a 6 átomos de carbono que tienen al menos un enlace triple carbono-carbono. Una designación "alquinilo C₂-C₆" se refiere a un radical alquinilo que contiene de 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadiinilo, etc.

60 Como se usa en la presente, el término **"alquilenilo"** se refiere a un hidrocarburo ramificado o de cadena lineal, sustituido o no sustituido de 1 a 6 átomos de carbono, que está formado por la retirada de dos átomos de hidrógeno. Una designación como "alquilenilo C₁-C₄" se refiere a un radical alquilenilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a metileno (-CH₂-), etileno (-CH₂CH₂-), etilideno (-CH(CH₃)-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), iso-propileno (-CH(CH₃)CH₂-), propilideno (-CH(CH₂CH₃)-), butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-), etc.

65 Como se usa en la presente, el término **"cicloalquilenilo"** se refiere a un sistema de anillo alquilo mono-o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono, que está formado por la

retirada de dos átomos de hidrógeno. Una designación como "cicloalquileo C_3-C_6 " se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 6 átomos de carbono del anillo. Los grupos cicloalquileo preferidos incluyen aquellos que contienen 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono del anillo. Ejemplos de grupos cicloalquileo incluyen grupos como el ciclopropileno ($-C_3H_4-$), ciclobutileno ($-C_4H_6-$), ciclopentileno ($-C_5H_8-$), ciclopentenileno ($-C_5H_6-$), ciclohexileno ($-C_6H_{10}-$), y ciclohexenileno ($-C_6H_8-$).

Como se usa en la presente, el término "**fenileno**" se refiere a un grupo fenilo con un átomo de hidrógeno adicional retirado, es decir, una porción con la estructura ($-C_6H_4-$).

Como se usa en la presente, los términos "**carbociclo**", "**carbocíclico**" o "**carbociclilo**" se refieren a un sistema de anillo monocíclico o bicíclico estable sustituido o no sustituido que está saturado, parcialmente saturado o no saturado, y contiene de 3 a 10 átomos de carbono del anillo. Por lo tanto el grupo carbocíclico puede ser aromático o no aromático, e incluye los compuestos cicloalquilo y arilo definidos en la presente. Los enlaces que conectan los átomos de carbono endocíclicos de un grupo carbocíclico pueden ser simples, dobles, triples, o parte de una porción aromática fusionada.

Como se usa en la presente, el término "**cicloalquilo**" se refiere a un sistema de anillo alquilo mono- o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono. Una designación como "cicloalquilo C_3-C_7 " se refiere a un radical cicloalquilo que contiene de 3 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen aquellos que contiene 3, 4, 5, ó 6 átomos de carbono del anillo. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen grupos como el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, pinenilo, y adamantilo.

como se usa en la presente, el término "**cicloalqueno**" se refiere a un sistema de anillo alqueno mono- o bicíclico parcialmente saturado que contiene de 5 a 10 átomos de carbono. Una designación como "cicloalqueno C_5-C_{10} " se refiere a un radical cicloalqueno que contiene de 5 a 10 átomos de carbono del anillo y uno o más enlaces dobles. Los grupos cicloalqueno preferidos incluyen aquellos que contiene 5 ó 7 átomos de carbono del anillo. Ejemplos de grupos cicloalqueno incluyen grupos como el ciclopentenilo, ciclohexenilo, y cicloheptenilo.

Como se usa en la presente, el término "**arilo**" se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo mono- o bicíclico, sustituido o no sustituido que tiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo. Ejemplos incluyen el fenilo y el naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos naftilo y fenilo sustituidos y no sustituidos. Incluidos dentro de la definición de "arilo" están los sistemas de anillo fusionados, incluyendo, por ejemplo, los sistemas de anillo en los que un anillo aromático está fusionado con un anillo cicloalquilo. Ejemplos de dichos sistemas de anillo fusionados incluyen, por ejemplo, indano, indeno, y tetrahidronaftaleno.

Como se usa en la presente, el término "**arileno**" se refiere a un grupo arilo con un átomo de hidrógeno adicional retirado, es decir, un grupo arilo enlazado a través de dos átomos de carbono, por ejemplo el fenileno.

Como se usa en la presente, el término "**heteroarileno**" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de hidrógeno adicional retirado, es decir, un grupo heteroarilo enlazado a través de dos átomos de carbono, por ejemplo furano-2,5-diil; o un grupo heteroarilo enlazado a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno, por ejemplo pirrol-1,2-diil.

Como se usa en la presente, el término "**heterocicloalquileo**" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de hidrógeno adicional retirado, es decir, un grupo heterocicloalquilo enlazado a través de dos átomos de carbono o un grupo heterocicloalquilo enlazado a través de un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno.

Como se usa en la presente, los términos "**heterociclo**", "**heterocíclico**" o "**heterociclilo**" se refieren a un grupo carbocíclico sustituido o no sustituido en el que la porción del anillo incluye al menos un heteroátomo como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno o azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede ser opcionalmente sustituido en anillos no aromáticos. Se pretende que los heterociclos incluyan los grupos heteroarilo y heterocicloalquilo. Ejemplos de grupos heterocíclicos incluyen el pirrolilo, furanilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxatiolilo, oxadiazolilo, triazolilo, oxatriazolilo, furazanilo, tetrazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, purinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, benzotiofenilo, tianafenilo, benzoxazolilo, benzisoxazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, and quinoxalinilo, as well as, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazalinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrofuranilo, ditiolilo, oxatiolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, piranilo, oxazinilo, oxatiazinilo, y oxadiazinilo.

Como se usa en la presente, el término "**heterocicloalquilo**" se refiere a un grupo cicloalquilo de 3 a 7 eslabones en el que uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados por al menos un heteroátomo como -O-, -N-, o -S-. Ejemplos de grupos heterocicloalquilos incluyen pirrolidinil, pirrolinil, imidazolidinil, imidazolinil, pirazolidinil, pirazolinil, pirazalinil, piperidil, piperazinil, morfolinil, tiomorfolinil, tetrahydrofuranil, ditiolil, oxatiolil, dioxazolil, oxatiazolil, piranil, oxazinil, oxatiazinil, and oxadiazinil.

Como se usa en la presente, el término **"heteroarilo"** se refiere a un grupo aromático que contiene de 5 a 14 átomos de carbono del anillo en el que uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados por al menos un heteroátomo como -O-, -N-, -S-, o -Se-. Ejemplos de grupos heteroarilos incluyen pirrolil, furanil, tienil, pirazolil, imidazolil, tiazolil, isotiazolil, isoxazolil, oxazolil, oxatolil, oxadiazolil, triazolil, oxatriazolil, furazanil, tetrazolil, piridil, pirazinil, pirimidinil, piridazinil, triazinil, tiadiazolil, picolinil, indolil, isoindolil, indazolil, benzofuranil, isobenzofuranil, purinil, quinazolinil, quinolil, isoquinolil, benzoimidazolil, benzotiazolil, benzotiofenil, tianafternil, benzoxazolil, benzisoxazolil, cinnolinil, ftalazinil, naftiridinil, and quinoxalinil. Incluidos dentro de la definición de "heteroarilo" están los sistemas de anillo fusionados, incluyendo, por ejemplo, los sistemas de anillo en los que un anillo aromático está fusionado con un anillo heterocicloalquilo. Ejemplos de tales sistemas de anillo fusionados incluyen por ejemplo, ftalamida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, cromano, isocromano, cromeno, e isocromeno.

Como se usa en la presente **"halo"** o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

Como se usa en la presente, el término **"haloalquilo"** se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más sustituyentes del halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilos incluyen CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , y similares. Un grupo alquilo en los que todos los átomos de hidrógeno son reemplazados con átomos de halógeno puede ser referido como "perhaloalquilo". Ejemplos de grupos perhaloalquilos incluyen Cf_3 y C_2F_5 .

Como se usa en la presente, el término **"sujeto"** o **"mamífero"** se refiere a un animal de sangre caliente como un mamífero, preferiblemente un humano, o un niño humano, que está afligido con, o tiene el potencial de ser afligido con, una o más enfermedades o condiciones descritas en la presente.

Como se usa en la presente, una **"cantidad terapéuticamente efectiva"** se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención efectiva para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno particular. Dichos trastornos incluyen, pero no están limitados a, aquellos trastornos patológicos y neurológicos asociados con la actividad aberrante de los receptores descritos en la presente, en donde el tratamiento o prevención comprende inhibir, inducir, o potenciar la actividad de los mismos poniendo en contacto el receptor con un compuesto de la presente invención.

Como se usa en la presente, el término **"farmacéuticamente aceptable"** se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que son, dentro del ámbito de juicio médico, adecuadas para contactar con tejidos de seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras complicaciones problemáticas acordes con una proporción beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, el término **"unidad de dosis"** se refiere a una única dosis que es capaz de ser administrada a un paciente, y que puede ser manejada y envasada fácilmente, permaneciendo como una dosis de unidad física y químicamente estable comprendiendo o el mismo compuesto activo, o una composición farmacéuticamente aceptable, como se define en la presente en lo sucesivo.

Todos los términos usados en la descripción de la presente invención tienen sus significados bien conocidos en la técnica.

En otro aspecto, la presente invención está dirigida a sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente. Como se usa en la presente las **"sales farmacéuticamente aceptables"** incluyen sales de compuestos de la presente invención derivados de la combinación de dichos compuestos con sales de adición ácidas o básicas no tóxicas.

Las sales de adición ácidas incluyen ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, hidrobromico, hidroyódico, sulfúrico, nítrico y fosfórico, así como ácidos orgánicos como ácido acético, cítrico, propiónico, tartárico, glutámico, salicílico, oxálico, metanosulfónico, paratoluenosulfónico, succínico, y benzoico., y ácidos inorgánicos y orgánicos relacionados.

Las sales de adición ácidas incluyen aquellas derivadas de bases inorgánicas como hidróxidos de metal de tierras alcali y alcalinas y amoníaco, carbonatos, bicarbonatos, y similares, así como sales derivadas de aminas orgánicas básicas como aminas alifáticas y aromáticas, diaminas alifáticas, hidroxi alcalinas, y similares. Dichas bases útiles en la preparación de las sales de esta invención incluyen por lo tanto hidróxido de amonio, carbonato potásico, bicarbonato sódico, hidróxido cálcico, metilamina, dietilamina, etilenediamina, ciclohexilamina, etanolamina y similares.

Además de las sales farmacéuticamente aceptables, están incluidas en la invención otras sales. Pueden servir como intermediarias en la purificación de compuestos, en la preparación de otras sales, o en la identificación y caracterización de los compuestos o intermediarios.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención pueden también existir como varios solvatos, como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, acetato de etilo y similares, También

se pueden preparar mezclas de tales solvatos. La fuente de dicho solvato puede ser del solvente de la cristalización, inherente en el solvente de preparación o cristalización, o adventicio a dicho solvente. Tales solvatos están dentro del ámbito de la presente invención.

La presente invención también engloba los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos divulgados en la presente sometidos a los requisitos expuestos en las reivindicaciones. Como se usa en la presente **"profármaco"** se pretende que incluya cualquier compuesto que es convertido por procesos metabólicos dentro del cuerpo de un sujeto a un agente activo que tiene una fórmula dentro del ámbito de la presente invención. Como se sabe que los profármacos mejoran numerosas cualidades deseables de fármacos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de profármaco. Los procesos convencionales para la selección y preparación de derivados de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en Prodrugs, Sloane, K. B., Ed.; Marcel Dekker: Nueva York, 1992. Por lo tanto, los profármacos son compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxilo, amino, o carboxi es enlazado a un grupo que, cuando el profármaco es administrado a un sujeto mamífero, se escinde para formar un hidroxilo libre, amino libre, o ácido carboxílico, respectivamente. Ejemplos son derivados de acetato, formato y benzoato de alcohol y grupos funcionales amino; y ésteres alquilo, carbocíclicos, arilo y alquilarilo como ésteres de metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, ciclopropilo, fenilo, bencilo, y fenetilo.

Como se usa en la presente, el **"profármaco de un grupo amino"** es una porción química enlazada a un grupo amino en un compuesto de la presente invención, en donde cuando el compuesto de la presente invención es administrado a un sujeto mamífero, la porción química enlazada al grupo amino se escinde para formar un amino libre, respectivamente. Ejemplos son derivados de acetato, formato y benzoato de grupos funcionales amino, así como grupos alquilo-C(=O)-, alqueno-C(=O)-, alquino-C(=O)-, carbocíclico-C(=O)-, carbocíclicoalquilo-C(=O)-, alquilo-S(=O)₂-, carbocíclico-S(=O)₂-, carbocíclicoalquilo-S(=O)₂-, alquilo-NHC(=O)-, carbocíclico-NHC(=O)-, carbocíclicoalquilo-NHC(=O)-, alquilo-OC(=O)-, carbocíclico-OC(=O)-, carbocíclicoalquilo-OC(=O)-, alquilo-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, carbocíclico-NH-C(=O)-NHS(=O)₂-, alquilo-S(=O)₂-NH-C(=O)-, y carbocíclico-S(=O)₂-NH-C(=O)-.

Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en varias **formas estereoisoméricas**. Como tal, los compuestos de la presente invención incluyen tanto diaestereómeros y enantiómeros. Los compuestos son normalmente preparados como racematos y pueden ser convenientemente usados como tales, pero los enantiómeros individuales pueden ser aislados o sintetizados por técnicas convencionales si se desea. Dichos racematos y enantiómeros individuales y mezclas de los mismos forman parte de la presente invención.

Es bien conocido en la técnica como prepara y aislar dichas formas ópticamente activas. Los estereoisómeros pueden ser preparados por síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de los materiales de partida o productos que pueden ser resueltos y recuperados por técnicas conocidas en la técnica, como la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase invertida, y quiral, recristalización, resolución enzimática, o recristalización fraccional de sales de adición formadas por reactivos usados para ese propósito. Los métodos útiles de resolver y recuperar estereoisómeros específicos descritos en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J. y otros Enantiomers, Racemates, and Resolutions; Wiley: Nueva York, 1981.

Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de la **Fórmula (I)** pueden **contener grupos protectores** sometidos a los requisitos expuestos en las reivindicaciones. Por ejemplo, los sustituyentes de la cadena lateral del aminoácido de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser sustituidos con grupos protectores como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos de por sí como grupos funcionales químicos que pueden ser adjuntados y retirados selectivamente de funcionalidades, como los grupos hidroxilo y los grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para prestar dicha funcionalidad inerte a las condiciones de la reacción química a la que el compuesto se expone. Se puede emplear cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos de acuerdo con la invención se pueden encontrar en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Síntesis

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de una manera de métodos bien conocidos por aquellos expertos en la técnica, incluyendo, pero no limitados a los descritos a continuación, o a través de modificaciones de estos métodos aplicando técnicas estándar conocidas por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica. Todos los procesos divulgados en asociación con la presente invención se contempla que se pueden poner en práctica a cualquier escala, incluyendo, miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o escala industrial comercial.

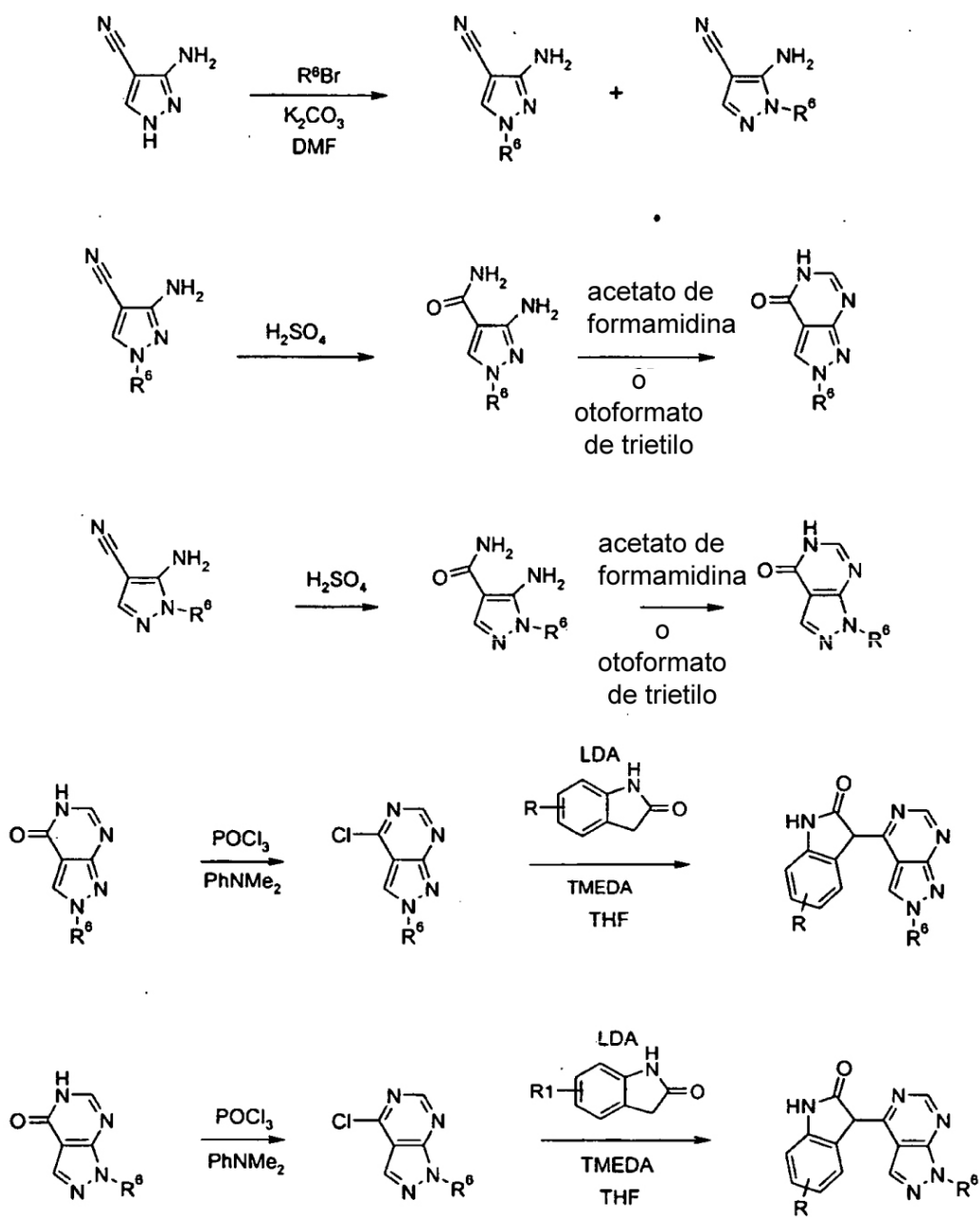
Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricamente sustituidos, y pueden ser aislados en formas racémicas u ópticamente activas. Por lo tanto, se pretenden todas las formas quirales, diaestereoméricas, racémicas y todas las formas isoméricas geométricas de una estructura, a menos que la estereoquímica específica o la forma isomérica se indique específicamente. Es bien conocido en la técnica como preparar dichas formas ópticamente activas. Por ejemplo, se pueden separar mezclas de estereoisómeros por técnicas estándar incluyendo, pero no limitado a, resolución de formas racémicas, cromatografía normal, de fase inversa, y quiral, formación de sal preferencial, recristalización, y similares, o por síntesis quiral ya sea de materiales de partida activos o por síntesis quiral deliberada de centros objetivo.

Como se entenderá fácilmente, los grupos funcionales presentes en los compuestos de Fórmula (I) pueden contener grupos protectores sometidos a los requisitos expuestos en las reivindicaciones. Por ejemplo, los sustituyentes de la cadena lateral de aminoácidos de los compuestos de Fórmula (I) pueden ser sustituidos con grupos protectores como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Los grupos protectores son conocidos de por sí como grupos funcionales químicos que pueden ser adjuntados y retirados selectivamente de funcionalidades, como los grupos hidroxilo y los grupos carboxilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para prestar dicha funcionalidad inerte a las condiciones de la reacción química a la que el compuesto se expone. Se puede emplear cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos protectores preferidos incluyen el grupo benciloxicarbonilo (Cbz; Z) y el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc). Otros grupos protectores preferidos de acuerdo con la invención se pueden encontrar en Greene, T.W. and Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2ª. Ed., Wiley & Sons, 1991.

Las vías generales para preparar los Ejemplos de la presente invención se muestran en los Esquemas y ejemplos que siguen. Los reactivos y materiales de partida están comercialmente disponibles y/o se pueden sintetizar fácilmente usando técnicas bien conocidas por alguien experto en la técnica. Todos los sustituyentes en los Esquemas sintéticos, a menos que se indique lo contrario, son como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden ser sintetizados siguiendo varios esquemas sintéticos divulgados en la presente.

Esquema 1



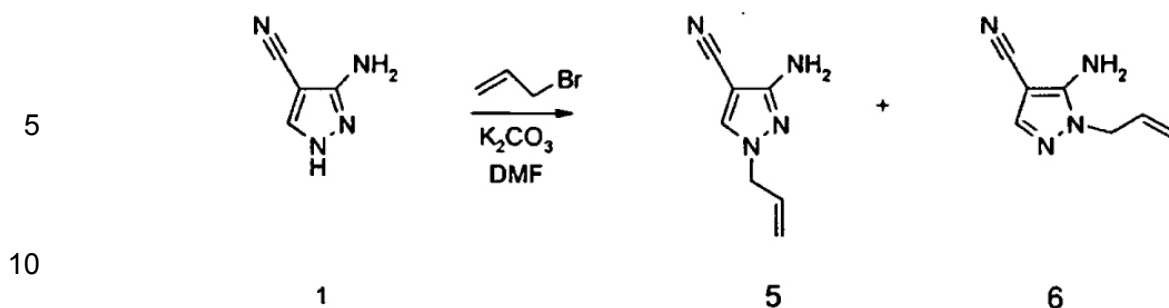
Experimentales de la Patente

Los siguientes Ejemplos son sólo a modo de ejemplo, y no se pretende que limiten la invención.

Compuesto 2 y 3

3-Amino-1-ciclopentilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo

5-Amino-1-ciclopentilo-1H-pirazol-4-carbonitrilo

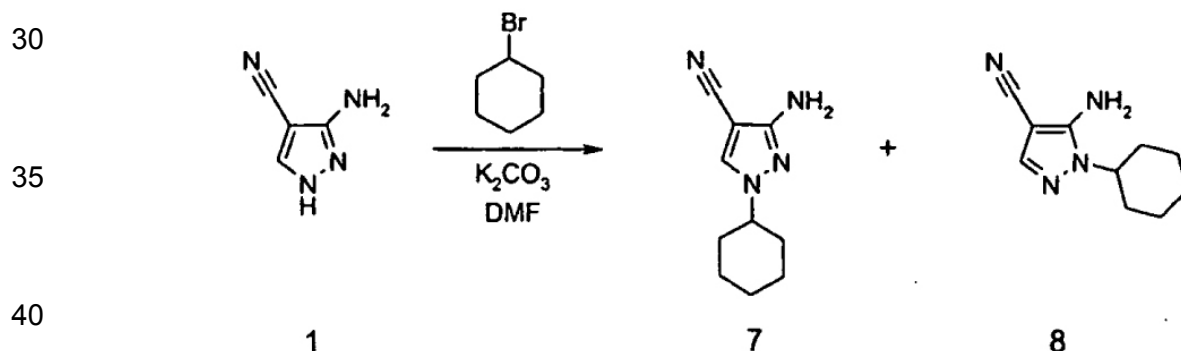


15 Se suspendieron 3-Amino-4-pirazolcarbonitrilo **1** (Acros, 1,08 g, 10.0 mmol), alilbromuro (Acros, 1,45 g, 12 mmol) y carbonato de potasio anhidro (Fisher, 1,65 g, 12 mmol) en 10 mL de DMF anhidro y se calentaron a 80° C bajo argón durante la noche. Se concentró la solución. Se añadió agua (100 mL) y se extrajeron los orgánicos con diclorometano (3 X 100 mL). Las fracciones de diclorometano se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron (sulfato de magnesio). La concentración de los orgánicos proporcionó un sólido que fue sometido a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente 2:1 a 3:2 hexano: acetato de etilo). Se obtuvieron 589 mg (40%) de un sólido blanco que se vio por NMR para contener una mezcla inseparable de **5** y **6** en una proporción 2,1:1. Esta mezcla se usó sin purificación adicional.

Compuesto 7 y 8

25 3-Amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

5-Amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



45 Se combinaron 3-Amino-4-pirazolcarbonitrilo **1** (Acros, 6,48 g, 60.0 mmol), ciclohexilbromuro (Acros, 11,74 g, 72 mmol), y carbonato de potasio anhidro (Fisher, 9,9 g, 72 mmol) en 40 mL de DMF y se calentaron a 80° C bajo argón durante la noche. Se permitió que la reacción enfriase a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 mL) y los orgánicos fueron extraídos con diclorometano (3 X 100 mL). Las fracciones de diclorometano combinadas fueron lavadas con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron (sulfato de magnesio). La concentración de los orgánicos proporcionó un sólido que fue sometido a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente 3:1 a 2:1 hexano: acetato de etilo). La separación de los isómeros no se consiguió completamente pero unas pocas fracciones que contenían producto puro fueron combinadas para proporcionar **7** - un sólido blanco (1,18 g, 10%).

50 Compuesto 7: mp 169-171°C; HPLC (100% de pureza, tiempo de retención 8.416 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 5.48 (br s, 2H), 3.87 (m, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.31 (m, 2H), 1.16 (m, 2H).

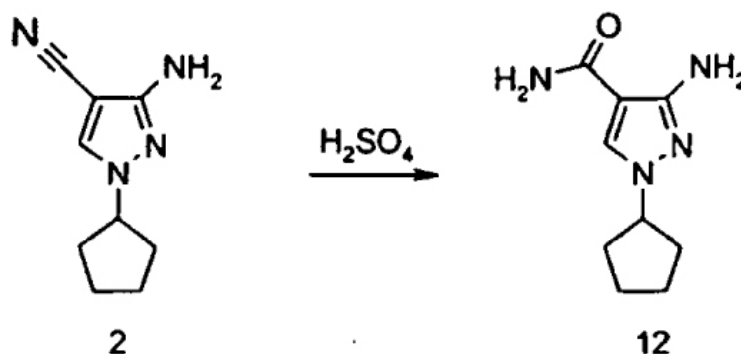
Compuesto 8

5-Amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

Se combinaron etil-3-Aminopirazol-4-carboxilato **9** (Acros, 15,5 g, 100.0 mmol), ciclohexilbromuro (Acros, 21,9 g, 130 mmol), carbonato de potasio anhidro (Fisher, 27,6 g, 200 mmol), Adogen 464 (Acros, 2,5 g) y hidróxido de sodio acuoso (0,1 mL de una solución de 12,5 M) en 250 mL de tolueno y se sometió a reflujo bajo argón durante la noche. Se añadieron entonces ciclohexilbromuro (21,9 g, 130 mmol) y carbonato de potasio (27,6 g, 200 mmol) adicionales y la mezcla de la reacción se resometió a las condiciones de reacción durante 24 horas adicionales. Se permitió que la reacción enfriase a temperatura ambiente y los orgánicos se lavaron con 100 mL de agua. La capa orgánica fue separada y secada (sulfato de magnesio). La concentración de orgánicos proporcionó un sólido que se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente 9:1 a 6:1 a 3:1 hexano: acetato de etilo) para proporcionar dos productos principales. El compuesto **11** (923 mg, 4%) eluye primero y el Compuesto **10** (1.755 g, 7%) eluye segundo. Una cantidad considerable de material estaba presente en las fracciones mezcladas. Compuesto **10**: MS (ES⁺ calculado: 237.30; encontrado: 238.10 M+H). HPLC (98% pureza, tiempo de retención 13.623 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.44 (s, 1H), 6.19 (br s, 2H), 4.43 (q, J=7Hz, 2H), 4.05 (m, 1H), 1.83-1.22 (m, 10H), 1.23 (t, J=7Hz, 3H). Compuesto **11**: MS (ES⁺ calculado: 237.30; encontrado: 238.14 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 13.408 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.87 (s, 1H), 5.29 (br s, 2H), 4.15 (q, J=7Hz, 2H), 3.89 (m, 1H), 1.97-1.25 (m, 10H), 1.24 (t, J=7Hz, 3H).

Compuesto 12

amida de ácido 3-Amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico

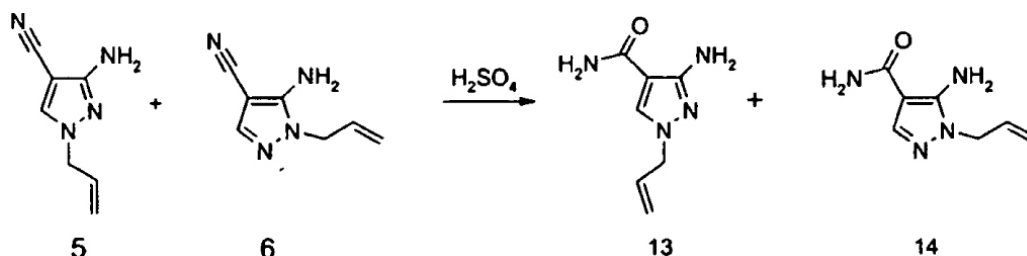


A ácido sulfúrico concentrado (Fisher, 8 mL) a 0° C se le añadió **2** (4,24 g, 24,0 mmol) en porciones pequeñas. se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. Al final de este periodo todo el sólido se había disuelto. Esta mezcla viscosa fue entonces añadida despacio (violento) a 100 mL de solución de hidróxido de amonio concentrado (Fisher). La mezcla fue agitada durante diez minutos y el sólido blanco que formó fue recogido por filtración, fue lavado con agua, y fue secado al vacío. rendimiento: 3.838 g (82%). Compuesto **12**: mp 179-181°C; MS (ES⁺ calculado: 194.24; encontrado: 195.12 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 5.225 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (s, 1H), 7.14 (br s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.32 (br s, 2H), 4.39 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.61 (m, 2H).

Compuesto 13

amida de ácido 1-Alil-3-amino-1H-pirazol-4-carboxílico

amida de ácido 1-Alil-5-amino-1H-pirazol-4-carboxílico

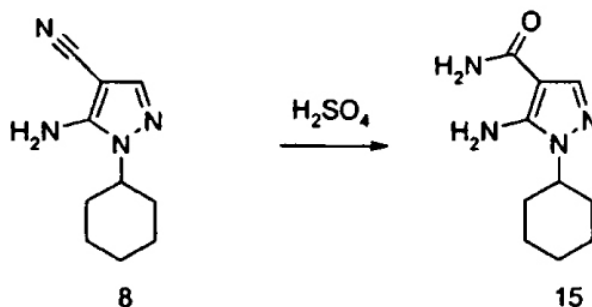


La mezcla de sólidos derivada de la preparación de **5** y **6** (589 mg, 4.0 mmol) se trató con ácido sulfúrico concentrado (1 mL) como para la preparación de **12** anterior. Después de la neutralización con hidróxido de amonio concentrado (10 mL) y la filtración se obtuvo una masa de sólido blanca que se redujo considerablemente cuando se lavó con agua. el producto resultante se seco al vacío proporcionando 282 mg (42%) de **13** como un sólido blanco. Se determinó que el compuesto **14** estaba presente en el lavado de agua pero no se aisló de esta reacción. Compuesto **13**: mp 100-101°C; MS (ES⁺ calculado: 166.18; encontrado: 167.12 M+H). HPLC (94% pureza, tiempo de

retención 5.141 minutos - Método A); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.87 (s, 1H), 7.19 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 5.95 (m, 1H), 5.34 (br s, 2H), 5.22 (d, $J=1\text{Hz}$, 1H), 5.22 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.48 (d, $J=6\text{Hz}$, 2H).

Compuesto 15

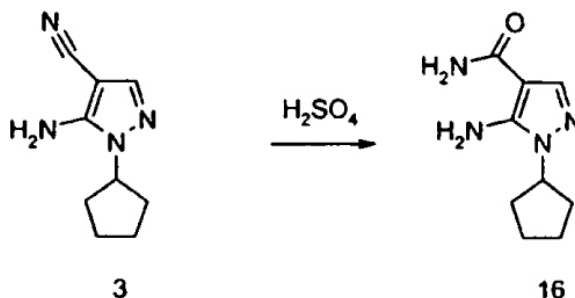
amida de ácido 5-Amino-1-ciclohexil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto **8** (6.3 g, 3.2 mmol) se trató con ácido sulfúrico concentrado (12 mL) como para la preparación de **12** anterior. El producto fue aislado por neutralización con hidróxido de amonio concentrado (225 mL), lavando con agua, y secando al vacío como se describe para **12**. Se obtuvieron 4.04 g (58%) de un sólido blanco, Compuesto **15**. Compuesto **15**: mp 274-278°C; MS (ES^+ calculado: 208.27; encontrado: 209.14 $\text{M}+\text{H}$). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 6.498 minutos - Método A); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.58 (br s, 1H), 6.14 (br s, 2H), 3.97 (m, 1H), 1.86-1.58 (m, 7H), 1.44-1.28 (m, 2H), 1.28-1.06 (m, 1H).

Compuesto 16

amida de ácido 5-Amino-1-ciclopentil-1H-pirazol-4-carboxílico



El compuesto **3** (3.34 g, 19.0 mmol) se trató con ácido sulfúrico concentrado (6 mL) como para la preparación de **12** anterior. El producto fue aislado por neutralización con hidróxido de amonio concentrado (80 mL), lavando con agua, y secando al vacío como se describe para **12**. se obtuvieron 3.64 g (99%) de un polvo blanco mullido, Compuesto **16**. Compuesto **16**. MS (ES^+ calculado: 194.24; encontrado: 195.10 $\text{M}+\text{H}$). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 1.739 minutos - Método C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.60 (br s, 1H), 6.14 (br s, 2H), 4.52 (m, 1H), 1.97-1.67 (m, 6H), 1.63-1.50 (m, 2H).

Compuesto 17

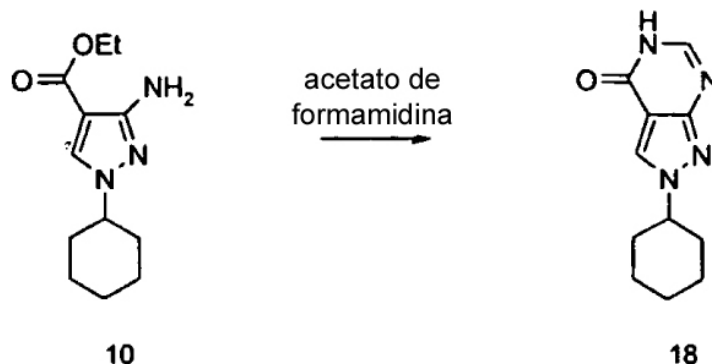
2-Ciclopentil-2,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



El compuesto **12** (3.87 g, 20 mmol) se suspendió en 60 mL de trietilorthoformato (Acros) y se sometió a reflujo bajo argón durante la noche (~150° C). La reacción se concentró y el sólido obtenido fue triturado en éter, recogido por filtración, y secado al vacío para proporcionar 3.782 g (93%) de un sólido blanco. Compuesto **17**: mp 271-273°C; MS (ES⁺ calculado: 204.23; encontrado: 205.06 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 6.104 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.65 (br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.86 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.66 (m, 2H). El compuesto **17** puede también ser preparado de **12** por reflujo con 2 equivalentes de acetato de formamidina en metoxietanol. La concentración de la solución al final de la reacción y la neutralización con solución de hidróxido de amonio genera **17** idéntico en todos los aspectos con el derivado del procedimiento de trietilorthoformato.

Compuesto 18

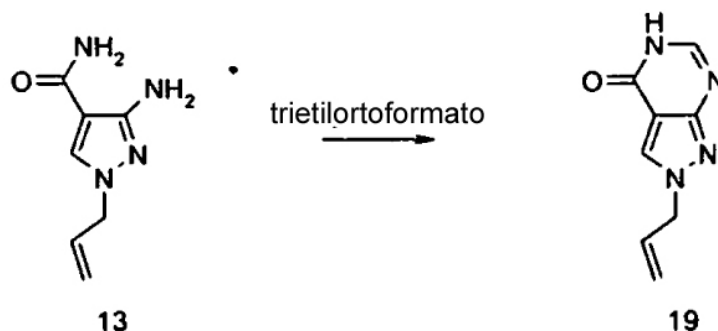
2-Ciclohexil-2,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Se combinó Compuesto **10** (1.8 g, 7.6 mmol) con acetato de formamidina (Acros, 1.58 g, 15.2 mmol) en 50 mL de metoxietanol (Acros) y se sometió a reflujo bajo argón durante la noche. El material de partida era todavía evidente. Se añadió acetato de formamidina adicional (700 mg, 6.7 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo 24 horas adicionales. La reacción se concentró y el sólido se trató con 100 mL de solución de hidróxido de amonio 0.1N. El producto fue entonces aislado por filtración, fue lavado con agua, y se secó al vacío para proporcionar 1.03 g (62%) de un sólido tostado. Compuesto **18**: mp 287-289°C; MS (ES⁺ calculado: 218.26; encontrado: 217.54 M+H). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 7.959 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 2.03 (m, 2H), 1.86-1.58 (m, 5H), 1.39 (m, 2H), 1.22 (m, 1H).

Compuesto 19

2-Alil-2,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



El compuesto **13** (282 mg, 1.70 mmol) se sometió a refluxo bajo argón en 5 mL de trietilorthoformato durante la noche. La reacción se concentró y el producto bruto se trituró con etanol frío. La filtración proporcionó un sólido blanco que se secó al vacío para producir 111 mg (37%). Compuesto **19**: mp 222-224°C; MS (ES⁺ calculado: 176.18; encontrado: 177.03 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 7.395 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.70 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.08 (m, 1H), 5.26 (d, J=10Hz, 1H), 5.20 (d, J=15 Hz, 1H), 4.91 (d, J=6 Hz, 2H).

Compuesto 20

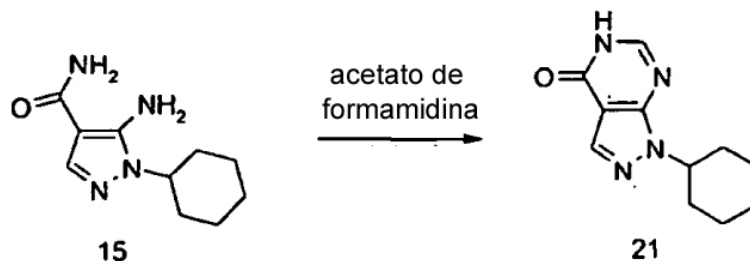
1-Ciclopentil-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



De una manera similar al de la preparación de **19**, el compuesto **16** (3.639 g, 18.8 mmol) se sometió a refluxo en 75 ml de trietilorthoformato proporcionando 3.111 g (811%) de **20** como cristales blancos. Compuesto **20**: mp 235-237°C; MS (ES⁺ calculado: 204.23; encontrado: 205.19 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 2.674 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.12 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 5.13 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.67 (m, 2H).

Compuesto 21

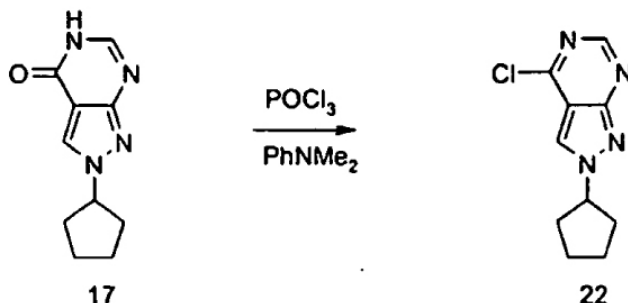
1-Ciclohexil-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



De una manera similar a la de la preparación de **18**, el compuesto **15** (4.04 g, 19.4 mmol) se reaccionó con acetato de formamidina (4.03 g, 38.8 mmol) en 100 mL de metoxietanol para producir 3.717 g (88%) de **21** como un sólido tostado. Compuesto **21**: mp 255-257°C; MS (ES- calculado: 218.26; encontrado: 217.15 M-H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 7.564 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.13 (br s, 1H), 8.14 (s, 1H), 4.56 (m, 1H), 1.98-1.58 (m, 6H), 1.69 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.22 (m, 1H).

Compuesto 22

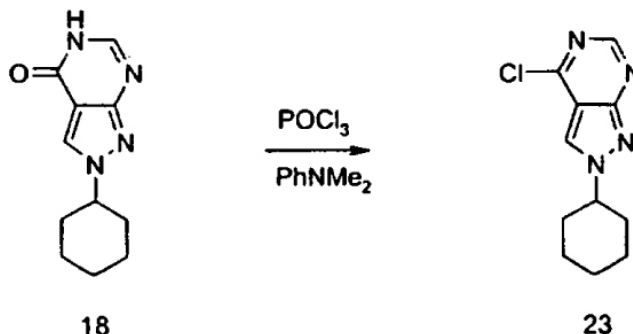
4-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



Se añadió N,N-Dimetilanilina (Acros, 10 mL) al Compuesto **17** (3.10 g, 13.9 mmol) disuelto en oxiclورو de fósforo (Acros, 90 mL) y la mezcla se sometió a reflujo bajo argón a 110° C durante 90 minutos. El exceso de oxiclورو de fósforo se retiró al vacío y el jarabe oscuro se vertió en agua helada. Los orgánicos fueron extraídos con 3 porciones de 50 mL de éter. Se combinaron tres extractos de éter, se lavaron con agua y salmuera, y se secaron (sulfato de magnesio). La concentración del éter proporcionó un aceite oscuro que fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3% metanol: diclorometano) para proporcionar 2.74 g (88%) de un aceite verde. Compuesto **22**: MS (ES⁺ calculado: 222.68; encontrado: 223.12 M+H). HPLC (85%) pureza, tiempo de retención 9.882 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.83 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 2.28 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.78 (m, 2H).

Compuesto 23

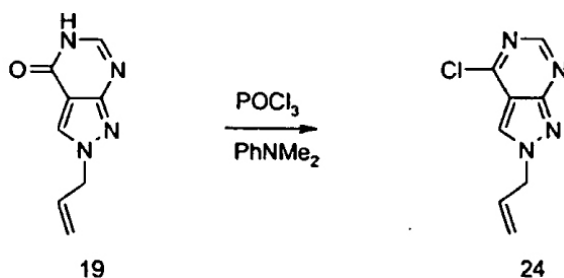
4-Cloro-2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



De una manera similar a la preparación del Compuesto **22**, el Compuesto **23** (0.50 g, 2.29 mmol) se trató con 25 mL de oxiclورو de fósforo y 3 mL de N,N-dimetilanilina. Después de la cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3% metanol: diclorometano) se obtuvieron 360 mg (66%) de un aceite amarillo-verdoso. Compuesto **23**: MS (ES⁺ calculado: 236.71; encontrado: 237.24 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 10.416 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.93-1.86 (m, 4H), 1.70 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.27 (m, 1H).

Compuesto 24

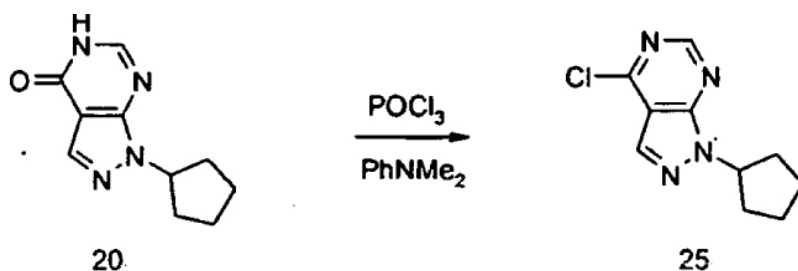
4-Cloro-2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



De una manera similar a la preparación del Compuesto **22**, el Compuesto **19** (110 g, 0.63 mmol) se trató con 5 mL de oxícloruro de fósforo y 0,5 mL de N,N-dimetilanilina. Después de la cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) se obtuvieron 77 mg (63%) de un aceite amarillo oscuro. Compuesto **24**: 195.07 M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.04 (m, 1H), 5.33-5.11 (m, 2H), 4.92 (m, 2H).

Compuesto 25

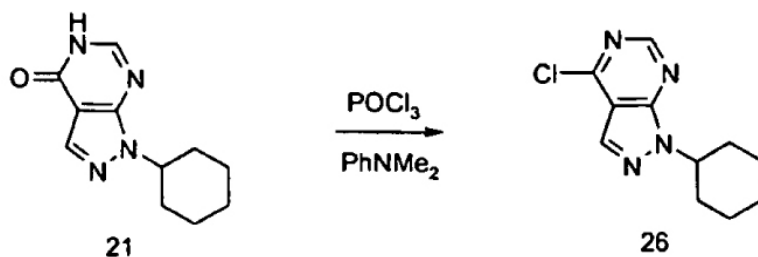
4-Cloro-1-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



De una manera similar a la preparación del Compuesto **22**, el Compuesto **20** (110 g, 0.63 mmol) se trató con 75 mL de oxícloruro de fósforo y 6 mL de N,N-dimetilanilina. La reacción se sometió a un tratamiento de éter como para **22** anterior (sin cromatografía de columna) para producir 1.734 g (cuantitativos) de un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional. Compuesto **25**: MS (ES $^+$ calculado: 222.68; encontrado: 223.19 M+H).

Compuesto 26

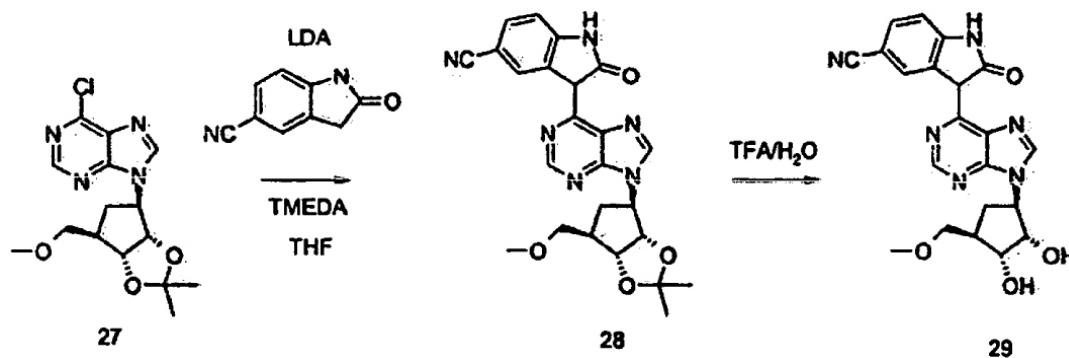
4-Cloro-1-ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina



De una manera similar a la preparación del Compuesto **22**, el Compuesto **21** (1.5 g, 6.88 mmol) se trató con 70 mL de oxícloruro de fósforo y 6 mL de N,N-dimetilanilina. La reacción se sometió a un tratamiento de éter como para **22** anterior (sin cromatografía de columna) para producir 800 mg de un aceite amarillo oscuro que se usó sin purificación adicional. Compuesto **25**: (ES+calculado: 236.71; encontrado: 237.18 M+H).

Compuesto 29

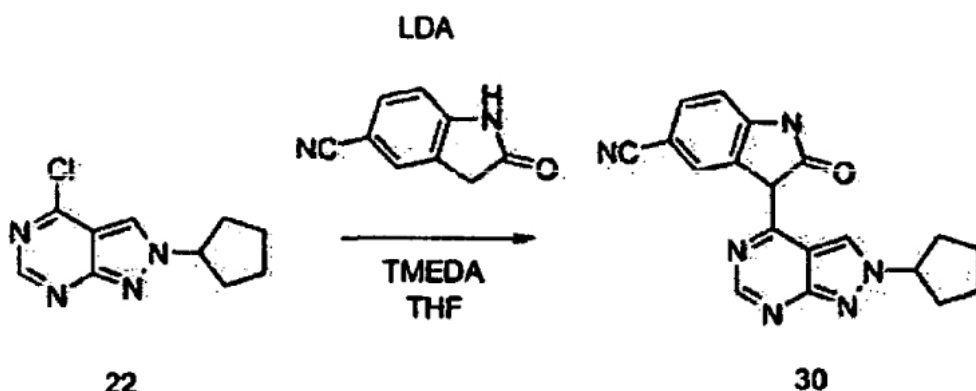
3-[9-((1R,2S,3R,4R)-2,3-Dihidroxi-4-metoximetil-ciclopentil)-9H-purina-6-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



A 5-cianooxindol (Combiblocks, 50.6 mg, 0.32 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (Acros, 0.10 mL, 0.64 mmol) en 10 mL de THF anhidro bajo argón a -78°C se le añadió diisopropilamina de litio (Acros, 0.32 mL de una solución de 2.0 M en THF/heptano, 0.64 mmol). La solución fue agitada durante quince minutos momento en el que se añadió una solución de Compuesto **27** (104 mg, 0.307 mmol)² en 10 mL de THF gota a gota a una velocidad tal para mantener la temperatura por debajo de -50°C . La reacción fue agitada durante diez minutos, se retiró el enfriamiento externo, y se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente. Se aplicó un baño de aceite y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. La reacción se concentró, se añadió agua (50 mL) y se extrajeron los orgánicos en diclorometano (3 X 50 mL). Se combinaron los extractos de diclorometano, se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron (sulfato de magnesio). La retirada del diclorometano seguida por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3% metanol:diclorometano) produjo ~60 mg de un acetónido [MS (ES+calculado: 460.50; encontrado: 461.24 M+H)], que fue tratado inmediatamente con una mezcla de ácido trifluoroacético (24 mL) y agua (3 mL) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró y se dividió entre solución de bicarbonato sódico saturado (50 mL) y diclorometano (50 mL). Se formó un sólido formado en la interfaz que fue separado por filtración. [La capa de diclorometano se determinó que contenía solo impurezas polares]. El material aislado en la interfaz se lavó con agua y se secó al vacío para producir 15 mg (15%) de diol como un sólido amarillo. Compuesto **29**: mp $230-236^{\circ}\text{C}$ (dec); MS (ES+calculado: 420.43; encontrado: 421.21 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 8.089 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (br s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.38 (d, J=7Hz, 1H), 7.04 (d, J=7Hz, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.82 (m, 2H), 4.33 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.67 (m, 1H).

Compuesto 30

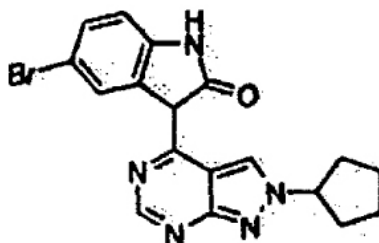
3-(2-Ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



A 5-cianooxindol (Combiblocks, 158.2 mg, 1.00 mmol) en 10 mL de tetrahydrofurano anhidro bajo argón a -78°C se le añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (Acros, 0.30 mL, 2.00 mmol). La solución se enfrió a -78°C y se añadió diisopropilamida de litio (Acros, 1.0 mL de una solución de 2.0M en THF/hexano, 2.00 mmol) gota a gota. La solución fue agitada durante quince minutos momento en el que se añadió una solución de Compuesto **22** (236 mg, 1.06 mmol) en 10 mL de tetrahydrofurano anhidro gota a gota. La reacción se agitó quince minutos adicionales y se calentó a temperatura ambiente durante $\frac{1}{2}$ media hora. La mezcla se sometió entonces a reflujo durante la noche. La reacción fue extinguida por la adición de una pequeña cantidad de una solución de cloruro de amonio saturado y se concentró. Se añadieron diclorometano (50 mL) y agua (50 mL) y el sólido no disuelto fue separado por filtración. El sólido se lavó con diclorometano y se recogió en una pequeña cantidad de N,N-dimetilformamida y se concentró en una pequeña cantidad de gel de sílice. El sílice que contenía el producto se aplicó a la parte superior de una columna de gel de sílice y se efectuó cromatografía flash (elución en gradiente: 1-3-5-10% metanol:diclorometano a un 1% de hidróxido de amonio: 10% de metanol: 89% de diclorometano) para proporcionar 124 mg (36%) de un sólido amarillo-anaranjado. Compuesto **30**: mp $>300^{\circ}\text{C}$ (dec); MS (ES+calculado: 344.28; encontrado: 345.17 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 12.154 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13.17 (br s), 11.25 (s), 10.81 (br s), 10.61 (br s), 9.57 (s), 9.10 (s), 8.76 (s), 8.40 (s), 8.23 (br s), 8.14 (br s), 7.99 (s), 7.50 (d, J=9 Hz), 7.42 (m), 7.07 (d, J=8 Hz), 6.92 (m), 5.22 (m), 4.97 (m), 3.25 (m), 2.25-1.53 (m, 8H).

Compuesto 31

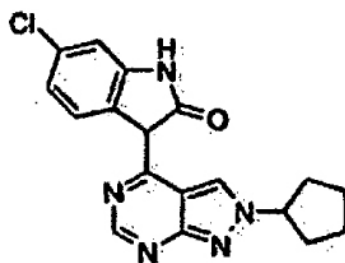
5-Bromo-3-(2-Ciclopentil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-1,3-dihidro-indol-2-ona

**31**

De una manera similar a la preparación del **30** anterior, se reaccionó 5-bromooxindol (Combiblocks, 99.6 mg, 0.47 mmol) con el Compuesto **22** (110 mg, 0.5 mmol). Al completarse, la reacción se concentró y el producto bruto obtenido fue purificado por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: (1-3-5-10% metanol: diclorometano) para proporcionar 143 mg (76%) de un sólido amarillo. Compuesto 31: mp 319-322°C (dec); MS (ES⁺ calculado: 398.27; encontrado: 398.44, 399.81 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 13.050 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s), 10.27 (br s), 9.57 (s), 8.86 (s), 8.34 (d, J=3 Hz), 8.25 (br s), 7.74 (s), 7.21 (dd, J=2,9 Hz), 7.12 (d, J=7 Hz), 6.89 (d, J=8 Hz), 6.74 (d, J=8 Hz), 5.14 (m), 4.94 (m), 3.17 (d, J=5 Hz), 2.28-1.56 (m, 8H).

Compuesto 32

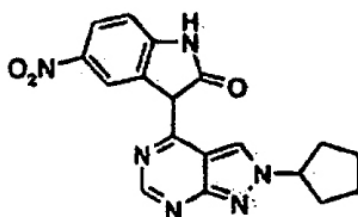
6-Cloro-3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-1,3-dihidro-indol-2-ona

**32**

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 6-clorooxindol (Combiblocks, 78.7 mg, 0.47 mmol) con el compuesto **22** (110 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 67 mg (40%) de un sólido color óxido. Compuesto **32**: mp 294-296°C; MS (ES⁺ calculado: 353.81; encontrado: 354.27 M+H). HPLC (86%) pureza, tiempo de retención 12.997 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s), 10.29 (br s), 9.55 (s), 8.97 (s), 8.33 (d, J=3 Hz), 8.17-(br s), 7.74 (d, J=8 Hz), 7.69 (m), 7.02 (dd, J=2,8 Hz), 6.94 (d, J=2 Hz), 6.81 (s), 5.13 (m), 4.93 (m), 4.19 (m), 3.33 (m), 2.22-1.53 (m, 8H).

Compuesto 33

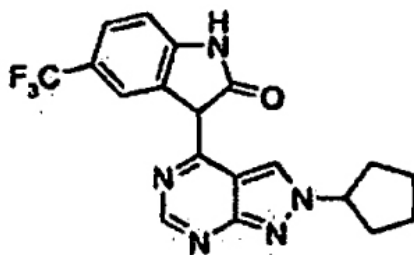
3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**33**

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5-nitrooxindol (Combiblocks, 50 mg, 0.28 mmol) con el compuesto **22** (63 mg, 0.284 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 30 mg (29%) de un sólido color óxido. Compuesto **33**: MS (ES⁺ calculado: 364.37; encontrado: 364.03 M+). HPLC (76%) pureza, tiempo de retención 11.582 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.73 (br s), 12.75 (br s), 11.40 (s), 10.84 (s), 10.73 (s), 9.63 (s), 9.58 (s), 9.27 (s), 9.19 (br s), 8.98 (s), 8.50 (m), 8.41 (s), 7.92 (m), 7.69 (m), 7.10 (m), 6.92 (m), 4.96 (m), 4.24 (m), 4.06 (m), 3.17 (m), 2.22-1.70 (m, 8 H).

Compuesto 34

3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

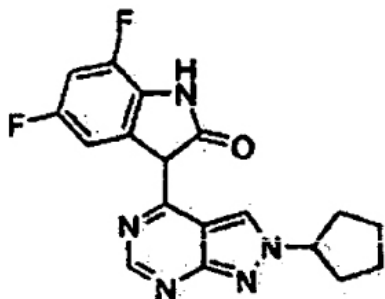


34

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5-trifluorometiloxindol (Combiblocks, 55.3 mg, 0.275 mmol) con el compuesto **22** (63 mg, 0.284 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 90 mg (84%) de un sólido dorado. Compuesto **34**: mp 292-293°C; MS (ES⁺ calculado: 387.37; encontrado: 388.18 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 13.212 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.92 (s), 12.50 (br s), 11.12 (s), 10.53 (s), 9.63 (s), 9.59 (s), 8.79 (s), 8.74 (s), 8.57 (br s), 8.40 (s), 8.37 (s), 8.31 (s), 7.87 (s), 7.39 (d, J=8 Hz), 7.31 (d, J=7 Hz), 7.10 (d, J=8 Hz), 6.94 (d, J=7 Hz), 5.05 (m), 4.95 (m), 3.18 (s), 2.27-1.55 (m, 8H).

Compuesto 35

3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5,7-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

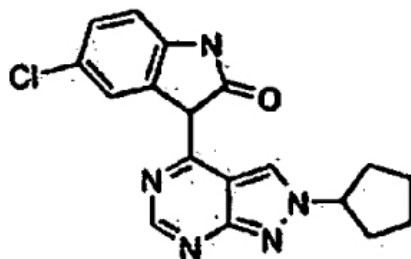


35

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5,7-difluorometiloxindol (Combiblocks, 47 mg, 0.28 mmol) con el compuesto **22** (65 mg, 0.293 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 19 mg (19%) de un sólido amarillo. Compuesto **35**: mp 296-297°C; MS (ES⁺ calculado: 355.35; encontrado: 386.16 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 12.219 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.19 (br s), 11.23 (s), 10.57 (s), 9.60 (s), 9.02 (s), 8.40 (s), 8.27 (s), 7.94 (m), 7.72 (m), 7.39 (d, J=9 Hz), 6.96 (m), 6.84 (m), 5.21 (m), 4.96 (m), 2.33-1.56 (m, 8H).

Compuesto 36

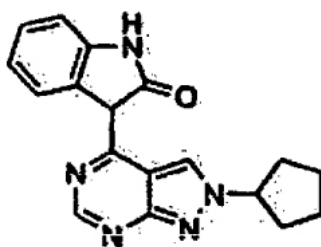
5-Cloro-3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-1,3-dihidro-indol-2-ona

**36**

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5-clorooxindol (Combiblocks, 47 mg, 0.28 mmol) con el compuesto **22** (65 mg, 0.293 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 73 mg (74%) de un sólido amarillo. Compuesto **36**: mp 290-292°C.; MS (ES⁺ calculado: 353.81; encontrado: 354.26 M+H). HPLC (80%) pureza, tiempo de retención 12.595 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s), 10.24 (br s), 9.57 (s), 8.91 (s), 8.35 (d, J=5 Hz), 8.23 (br s), 7.63 (s), 7.09 (dd, J=2,8 Hz), 6.98 (d, J=8 Hz), 6.93 (d, J= 8 Hz), 6.77 (d, J=8 Hz), 5.17 (m), 4.94 (m), 4.07 (m), 3.17 (d, J=5 Hz), 2.28-1.61 (m, 8H).

Compuesto 37

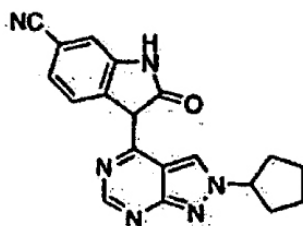
3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indo-2-ona

**37**

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5-hidroxindol (Combiblocks, 45 mg, 0.338 mmol) con el compuesto **22** (75 mg, 0.338 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 70 mg (65%) de un sólido amarillo-anaranjado. Compuesto **37**: mp 289-292°C; MS (ES⁺ calculado: 319.37; encontrado: 320.18 M+H). HPLC (87%) pureza, tiempo de retención 11.043 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.76 (s), 10.22 (br s), 9.55 (br s), 8.98 (s), 8.30 (s), 8.17-7.86 (m), 7.78 (s), 7.06 (s), 6.94 (s), 5.14 (m), 4.97 (m), 2.59 (d, J=5 Hz), 2.27-1.55 (m, 8H).

Compuesto 38

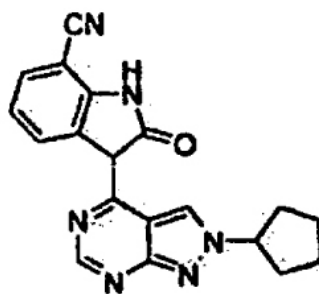
3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo

**38**

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 6-cianooxindol (Combiblocks, 80 mg, 0.506 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 49 mg (28%) de un sólido amarillo. Compuesto **38**: mp 340-344°C; MS (ES⁺ calculado: 344.38; encontrado: 345.17 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 11.243 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.66 (s), 11.06 (br s), 9.58 (s), 9.05 (s), 8.40 (d, J=2 Hz), 8.26 (br s), 8.03 (d, J=8 Hz), 7.42 (d, J=8 Hz), 7.31 (d, J=8 Hz), 7.15 (t, J=8 Hz), 7.03 (t, J=8 Hz), 5.16 (m), 4.97 (m), 4.08 (m), 2.27-1.55 (m, 8H).

Compuesto 39

3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo

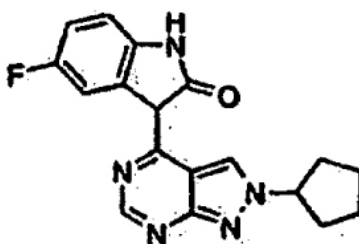


39

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 7-cianooxindol (Combiblocks, 80 mg, 0.506 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 31 mg (18%) de un sólido amarillo. Compuesto **39**: mp >380°C; MS (ES⁺ calculado: 344.38; encontrado: 345.16 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 11.424 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.29 (s), 11.09 (s), 10.48 (br s), 9.61 (s), 9.07 (s), 8.43 (s), 8.40 (m), 7.90 (d, J=8 Hz), 7.40 (dd, J=2,8 Hz), 7.35 (m), 7.25 (d, J=2 Hz), 7.08 (br s), 5.17 (m), 4.98 (m), 4.08 (m), 2.27-1.60 (m, 8H).

Compuesto 40

3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

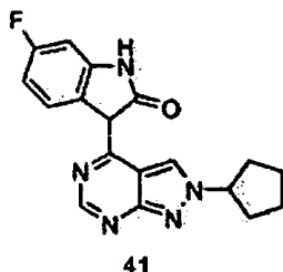


40

De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5-fluorooxindol (Combiblocks, 76 mg, 0.50 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 82 mg (49%) de un sólido amarillo. Compuesto **40**: mp 256-260°C; MS (ES⁺ calculado: 337.36; encontrado: 338.18 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 11.783 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s), 10.10 (s), 9.59 (s), 9.00 (s), 8.34 (s), 8.21 (s), 8.02 (m), 7.51 (d, J=10 Hz), 6.90 (m), 6.75 (m), 5.20 (m), 4.93 (m), 2.22-1.56 (m, 8R).

Compuesto 41

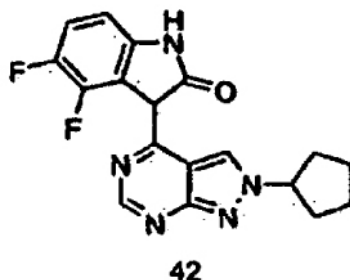
3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-6-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona



De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 6-fluorooxindol (Combiblocks, 76 mg, 0.50 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 29 mg (17%) de un sólido amarillo. Compuesto **41**: mp 258-263°C; MS (ES⁺ calculado: 337.36; encontrado: 338.15 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 11.830 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.90 (br s), 10.89 (br s), 10.25 (s), 9.53 (s), 8.96 (s), 8.30 (s), 8.14 (m), 7.74 (m), 6.94-9.55 (m), 5.13 (m), 4.91 (m), 3.44 (m), 2.22-1.56 (m, 8H).

Compuesto 42

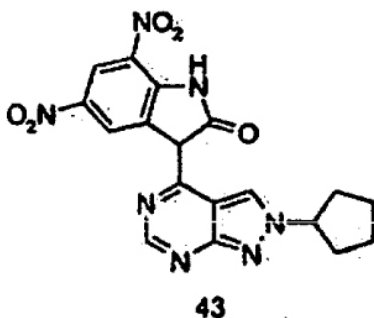
3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona



De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 4,5-difluorooxindol (Combiblocks, 85 mg, 0.50 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 94 mg (53%) de un sólido amarillo. Compuesto **42**: mp 280-284°C; MS (ES⁺ calculado: 355.35; encontrado: 356.18 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 11.490 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.50 (br s), 10.72 (br s), 8.77 (br s), 8.29 (s), 7.05 (m), 6.68 (m), 5.00 (m), 2.22-1.50 (m, 8H).

Compuesto 43

3-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5,7-dinitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

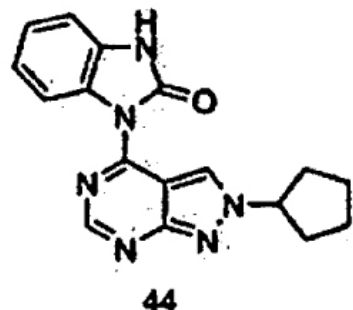


De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 5,7-dinitrooxindol (Combiblocks, 112 mg, 0.506 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 41 mg (20%) de un sólido amarillo. Compuesto **43**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 409.36; encontrado: 410.19 M+H). HPLC (81%) pureza,

tiempo de retención 12.226 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.31 (br s), 9.58 (br s), 9.46 (br s), 8.52 (br s), 8.43 (br s), 7.69 (m), 7.20 (m), 5.02 (m), 4.14 (m), 3.84 (m), 2.33-1.53 (m, 8H).

Compuesto 44

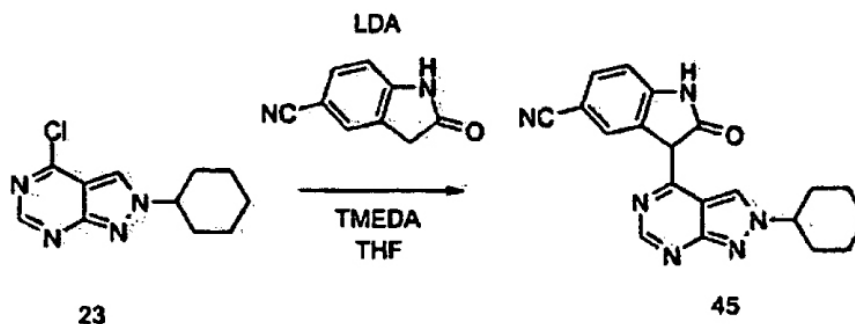
1-(2-Ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona



De una manera similar a la preparación de **31** anterior, se reaccionó 2-hidroxibenzimidazol (Acros, 68 mg, 0.506 mmol) con el compuesto **22** (111 mg, 0.5 mmol). El producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3% metanol: diclorometano) para proporcionar 47 mg (29%) de un sólido amarillo. Compuesto **44**: mp 236-240°C; MS (ES^+ calculado: 320.36; encontrado: 321.17 $\text{M}+\text{H}$). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 10.362 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (br s), 8.90 (s), 8.86 (s), 8.16 (d, $J=8$ Hz), 7.19 (m), 7.14 (m), 5.18 (m), 2.33-1.58 (m, 8H).

Compuesto 45

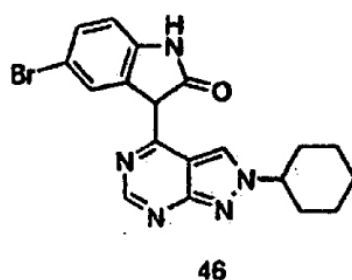
3-(2-Ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



A 5-cianooxindol (combiblocks, 34 mg, 0.21 mmol) en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo argón se le añadió N,N,N',N' -tetrametiletilendiamina (acros, 0.06 mL, 0.40 mmol). La solución se enfrió a -78°C y se añadió diisopropilamida de litio (Acros, 0.21 mL de una solución 2.0M en THF/hexano, 0.42 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió una solución de Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol) en mL de tetrahidrofurano anhidro gota a gota. La reacción se agitó quince minutos adicionales y se calentó a temperatura ambiente, durante 0.5 hora. La mezcla se sometió entonces a reflujo durante la noche. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 60 mg (80%) de un sólido amarillo. Compuesto **45**: mp $>325^\circ\text{C}$; HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 11.957 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.27 (s), 9.57 (s), 9.09 (s), 8.39 (s), 8.00 (s), 7.49 (d, $J=8$ Hz), 7.08 (d, $J=8$ Hz), 3.40 (m), 2.20-1.20 (m, 10H).

Compuesto 46

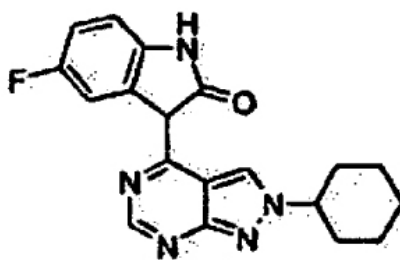
5-Bromo-3-(2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-bromooxindol (Combiblocks, 45 mg, 0.21 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 50 mg (58%) de un sólido marrón. Compuesto **46**: mp 285-290°C; MS (ES⁺ calculado: 412.29; encontrado: 412.48, 414.04 M+H). HPLC (85%) pureza, tiempo de retención 12.686 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.67 (br s), 10.90 (s), 10.27 (m), 9.57 (s), 8.87 (s), 8.60 (s), 8.54 (s), 8.35(s), 8.19 (m), 7.92 (s), 7.74 (s), 7.21 (m), 7.12 (m), 6.89 (m), 6.74 (m), 4.59 (m), 4.37 (m), 2.25-1.10 (m, 10H).

Compuesto 47

3-(2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

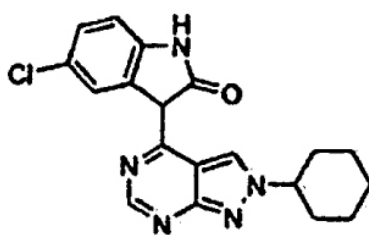


47

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-fluorooxindol (Combiblocks, 32 mg, 0.21 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 39 mg (38%) de un sólido amarillo. Compuesto **47**: mp 294-298°C; HPLC (88%) pureza, tiempo de retención 12.604 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, ácido trifluoroacético-d) δ 8.72 (s), 8.54 (s), 7.13 (d, J=8 Hz), 6.88 (m), 6.78 (m), 3.72 (s), 2.15-0.85 (m, 10H).

Compuesto 48

5-Cloro-3-(2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

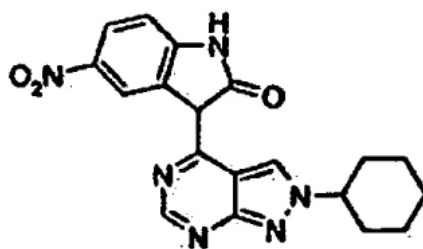


48

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-clorooxindol (Combiblocks, 35 mg, 0.21 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 22 mg (28%) de un sólido naranja-amarillo. Compuesto **48**: mp 294-298°C; MS (ES⁺ calculado: 367.84; encontrado: 368.36 M+H). HPLC (78%) pureza, tiempo de retención 13.406 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, ácido trifluoroacético-d) δ 8.97 (s), 8.78 (s), 7.64 (s), 7.18 (d, J=8 Hz), 7.10 (d, J=8 Hz), 4.43 (m), 2.30-1.11 (m, 10H).

Compuesto 49

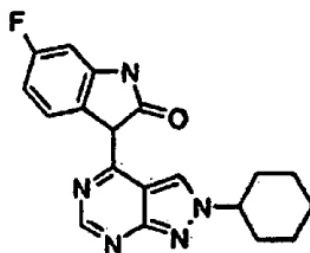
3-(2-Ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-nitro-1,3-dihidroindol-2-ona

**49**

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-nitrooxindol (Combiblocks, 30 mg, 0.17 mmol) con el Compuesto **23** (40 mg, 0.17 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 18 mg (28%) de un sólido amarillo-marrón. Compuesto **49**: mp 301-304°C; MS (ES⁺ calculado: 378.39; encontrado: 379.25 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 12.798 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, ácido trifluoroacético-d) δ 9.21 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.62 (m, 1H), 2.56-1.11(m, 10H).

Compuesto 50

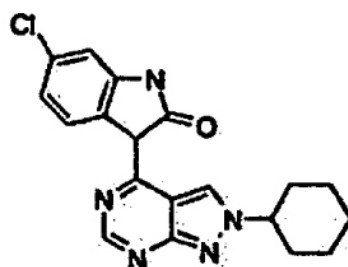
3-(2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-6-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**50**

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-fluorooxindol (Combiblocks, 32 mg, 0.21 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 22 mg (30%) de un sólido naranja. Compuesto **50**: mp 297-300°C; MS (ES⁺ calculado: 351.39; encontrado: 352.18 M+H). HPLC (89%) pureza, tiempo de retención 12.457 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, ácido trifluoroacético-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.97 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 2.47-1.24 (m, 10H).

Compuesto 51

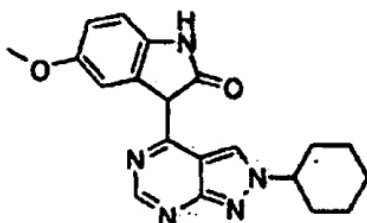
6-Cloro-3-(2-ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

**51**

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-clorooxindol (Combiblocks, 35 mg, 0.21 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 19 mg (25%) de un sólido naranja. Compuesto **51**: mp 299-303°C; MS CES⁺ calculado: 367.84; encontrado: 368.38 M+H). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 13.852 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, ácido trifluoroacético-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 4.50 (m, 1H), 2.50-1.30 (m, 10H).

Compuesto 52

3-(2-Ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-metoxi-1,3-dihidro-indol-2-ona

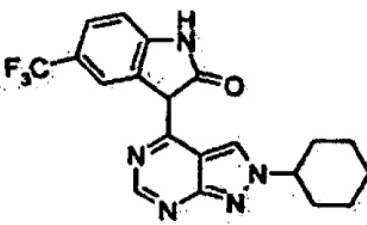


52

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-metoxioxindol (Combiblocks, 36 mg, 0.22 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 17 mg (22%) de un sólido amarillo. Compuesto **52**: MS (ES⁺ calculado: 363.42; encontrado: 364.18 M+H). HPLC (62%) pureza, tiempo de retención 12.048 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.54 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.83 (d, J=8 Hz, 1H), 6.69 (d, J=8 Hz, 1H), 4.56 (m, 1H), 2.20-1.15 (m, 10H).

Compuesto 53

3-(2-Ciclohexil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

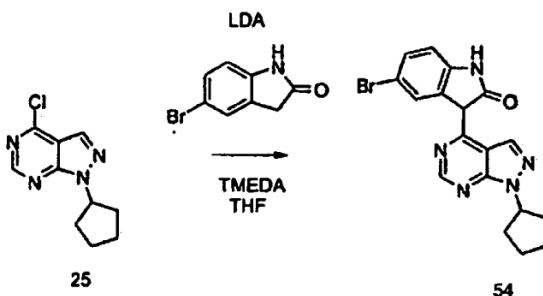


53

De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-trifluorometiloxindol (Combiblocks, 44 mg, 0.22 mmol) con el Compuesto **23** (50 mg, 0.21 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente. 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 58 mg (69%) de un sólido naranja-amarillo. Compuesto **53**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 401.39; encontrado: 402.20 M+H). HPLC (92%) pureza, tiempo de retención 14.161 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, ácido trifluoroacético-d) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.50 (m, 1H), 2.60-1.23 (m, 10H).

Compuesto 54

5-Bromo-3-(1-ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



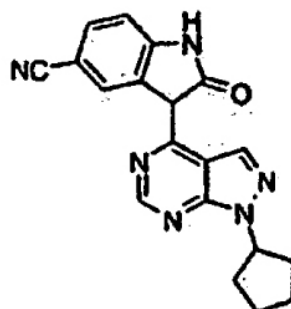
25

54

A 5-bromooxindol (Combi-Blocks, 136 mg, 0.64 mmol) y N,N,N'-tetrametiletilendiamina (Acros, 0.193 mL, 1.28 mmol) en 10 mL THF anhidro bajo argón a -78° C se le añadió diisopropilamina de litio (Acros, 0.64 mL de una solución 2.0 M en THF/heptano, 1.28 mmol). El THF se añadió gota a gota a una velocidad tal como para mantener la temperatura por debajo de -50° C. La reacción se agitó durante diez minutos, se retiró el enfriamiento externo, y se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente. Se aplicó un baño de aceite y la mezcla se sometió a reflujo durante 6 horas. La reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se aplicó cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 0-3% metanol: diclorometano). Las fracciones que se determinó que contenían **54** por LC/MS se concentraron y se secaron al vacío para proporcionar 80 mg (30%) de un sólido naranja. Compuesto **54**: mp 287-290°C, 270 °C (suave); MS (ES⁺ calculado: 398.27; encontrado: 398.39, 399.85 M+H). HPLC (88%) pureza, tiempo de retención 13.496 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.54 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Compuesto 55

3-(1-Ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

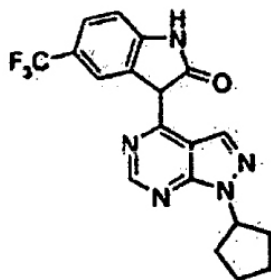


55

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5-cianooxindol (combi-Blocks, 116 mg, 0.736 mmol) y el Compuesto **25** (172 mg, 0.775 mmol) durante la noche proporcionando 30 mg (11%) de cristales amarillos. Compuesto **55**: mp >300 °C; MS (ES⁺ calculado: 344.38; encontrado: 345.21 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 4.946 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.53 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (d, J=8 Hz, 1H), 7.07 (d, J= 8 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

Compuesto 56

3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4-il)-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona



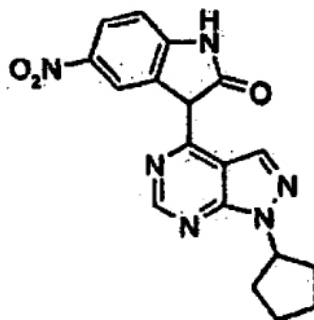
56

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5-trifluorometiloxindol (Combi-Blocks, 68 mg, 0.338 mmol) y el Compuesto **25** (75 mg, 0.338 mmol) durante la noche proporcionando 25 mg (19%) de sólido amarillo. Compuesto **56**: mp >300 °C; MS (ES⁺ calculado: 387.37; encontrado: 388.19 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 6.279 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.50 (br s, 1H), 11.12 (s, 1H), 8.53

(s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (d, J=8 Hz, 1H), 7.10 (d, J=8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 2.11 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.81 (m, 2H).

Compuesto 57

3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-nitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

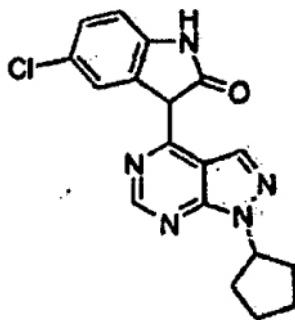


57

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5-nitrooxindol (Combi-Blocks, 60.2 mg, 0.338 mmol) y el Compuesto **25** (75 mg, 0.338 mmol) durante la noche proporcionando 25 mg (20%) de sólido naranja. Compuesto **57**: mp >300 °C (dec); MS (ES⁺ calculado: 364.37; encontrado: 365.19 M+H). HPLC (85%) pureza, tiempo de retención 5.504 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.30 (br s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 7.99 (d, J=8 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.74 (m, 2H).

Compuesto 58

5-Cloro-3-(1-ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

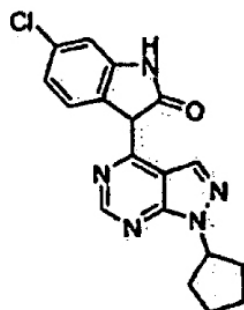


58

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5-clorooxindol (Aldrich, 56.6 mg, 0.338 mmol) y el Compuesto **25** (75 mg, 0.338 mmol) durante la noche proporcionando 17 mg (14%) de sólido amarillo. Compuesto **58**: mp 304-306 °C; MS (ES⁺ calculado: 353.81; encontrado: 354.29 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 6.119 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.59 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.08 (dd, J= 2,8 Hz, 1H), 6.94 (d, J=8 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Compuesto 59

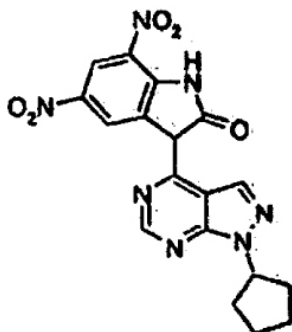
6-Cloro-3-(1-ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

**59**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 6-clorooxindol (Combi-Blocks, 56.6 mg, 0.338 mmol) y el Compuesto **25** (75 mg, 0.338 mmol) durante la noche proporcionando 26 mg (22%) de sólido amarillo. Compuesto **59**: mp 288-291°C; MS (ES⁺ calculado: 353.81; encontrado: 354.29 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 6.017 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.61 (br, s, 1H), 10.88 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.80 (d, J=8 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.24 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Compuesto 60

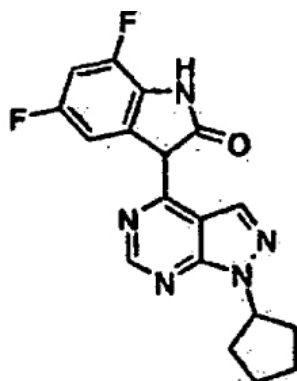
3-(1-ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5,7-dinitro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**60**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5,7-dinitrooxindol (Combi-Blocks, 100 mg, 0.45 mmol) y el Compuesto **25** (100 mg, 0.45 mmol) durante la noche proporcionando 7 mg (4%) de sólido amarillo. Compuesto **60**: mp 242-246°C; MS (ES⁺ calculado: 409.36; encontrado: 410.24 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 6.416 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.15 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.36 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.75 (m, 2H).

Compuesto 61

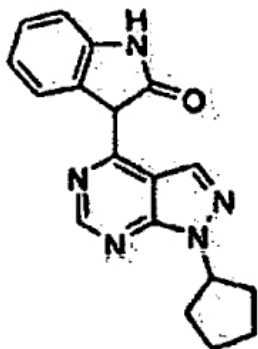
3-(1-ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5,7-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**61**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5,7-difluorooxindol (Oakwood, 76 mg, 0.45 mmol) y el Compuesto **25** (100 mg, 0.45 mmol) durante la noche proporcionando 20 mg (13%) de sólido amarillo. Compuesto **61**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 355.35; encontrado: 356.17 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 5.780 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.74 (br s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.38 (d, J=8 Hz), 6.93 (t, J=8 Hz, 1H) 5.27 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

Compuesto 62

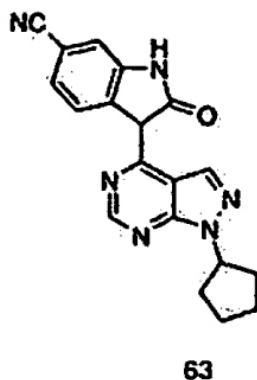
3-(1-ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

**62**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo oxindol (Combi-Blocks, 59.9 mg, 0.45 mmol) y el Compuesto **25** (100 mg, 0.45 mmol) durante la noche proporcionando 32 mg (22%) de sólido amarillo. Compuesto **62**: mp 228-231°C; MS (ES⁺ calculado: 319.37; encontrado: 320.16 M+H). HPLC (92%) pureza, tiempo de retención 5.288 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.72 (br s, 1H), 10.74 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (d, J=8 Hz, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (m, 2H).

Compuesto 63

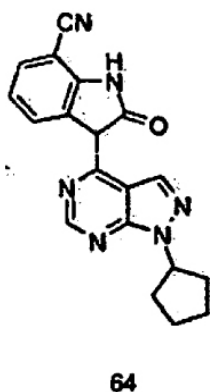
3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo



Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 6-cianooxindol (Combi-Blocks, 80 mg, 0.505 mmol) y el Compuesto **25** (111 mg, 0.5 mmol) durante la noche proporcionando 75 mg (44%) de sólido naranja. Compuesto **63**: mp 335-338°C; MS (ES⁺ calculado: 344.38; encontrado: 345.19 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 12.942 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.93 (d, J=8 Hz, 1H), 7.40 (d, J=8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.28 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Compuesto 64

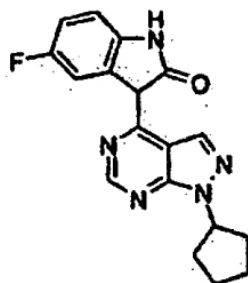
3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo



Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 7-cianooxindol (Combi-Blocks, 80 mg, 0.505 mmol) y el Compuesto **25** (111 mg, 0.5 mmol) durante la noche proporcionando 47 mg (27%) de sólido naranja. Compuesto **64**: mp 327-332°C; MS (ES⁺ calculado: 344.38; encontrado: 345.18 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 13.114 minutos -Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.58 (br s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J=8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Compuesto 65

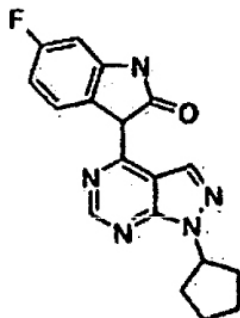
3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**65**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 5-fluorooxindol (Combi-Blocks, 76 mg, 0.503 mmol) y el Compuesto **25** (111 mg, 0.5 mmol) durante la noche proporcionando 25 mg (15%) de sólido naranja-amarillo. Compuesto **65**: mp 254-257°C; MS (ES⁺ calculado: 337.36; encontrado: 338.21 M+H). HPLC (80%) pureza, tiempo de retención 13.366 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.48 (d, J=10 Hz, 1H), 6.88 (d, J=10 Hz, 1H), 5.26 (m, 1H), 2.12 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Compuesto 66

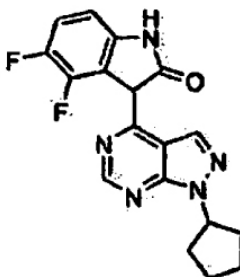
3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-6-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**66**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 6-fluorooxindol (Combi-Blocks, 76 mg, 0.503 mmol) y el Compuesto **25** (111 mg, 0.5 mmol) durante la noche proporcionando 42 mg (25%) de sólido naranja-amarillo. Compuesto **66**: mp 230-233°C; MS (ES⁺ calculado: 337.36; encontrado: 338.24 M+H). HPLC (77%) pureza, tiempo de retención 13.591 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.77 (dd, J=5,8 Hz, 1H), 6.81 (t, J=9 Hz, 1H), 6.74 (d, J=9 Hz, 1H), 5.24 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

Compuesto 67

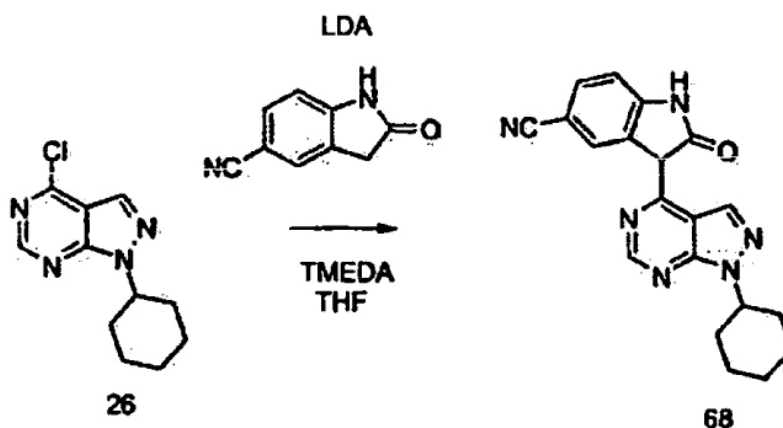
3-(1-Ciclopentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-4,5-difluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

**67**

Usando el procedimiento indicado para **54**, se sometieron a reflujo 4,5-difluorooxindol (Combi-Blocks, 85 mg, 0.503 mmol) y el Compuesto **25** (111 mg, 0.5 mmol) durante la noche proporcionando 27 mg (15%) de sólido amarillo. Compuesto **67**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 355.35; encontrado: 356.20 M+H). HPLC (90%) pureza, tiempo de retención 13.323 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 (d, J=8 Hz, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.7 (m, 1H), 5.22 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

Compuesto 68

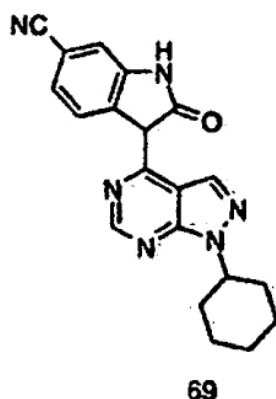
3-(1-Ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



A 5-cianooxindol (combi-Blocks, 67 mg, 0.424 mmol) y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (Acros, 0.128 mL, 0.848 mmol) en 5 mL de THF anhidro bajo argón a -78° C se le añadió diisopropilamina (Acros, 0.424 mL de una solución 2.0M en THF/heptano, 0.848 mmol). La solución se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió una solución de Compuesto **26** (100 mg, 0.424 mmol) como un sólido. La reacción se agitó durante diez minutos, se retiró el enfriamiento externo, y se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente. Se aplicó un baño de aceite y la mezcla se sometió a reflujo durante la noche. Se concentró la reacción. el residuo se disolvió en diclorometano y se aplicó cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3% metanol: diclorometano). Las fracciones que se determinó que contenían **68** por LC/MS se concentraron y el sólido resultante se trituró en metanol y se filtraron. Compuesto **68**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 358.41; encontrado: 359.19 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 5.275 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.53 (br s, 1H), 11.23 (br s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48 (d, J=9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 1.94 (m, 6H), 1.72 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.28 (m, 1H).

Compuesto 69

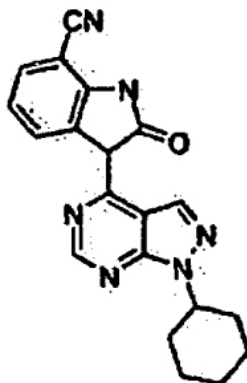
3-(1-Ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo



Usando el procedimiento indicado para **68**, se sometieron a reflujo 6-cianooxindol (combi-Blocks, 67 mg, 0.424 mmol) y Compuesto **26** (100 mg, 0.424 mmol) durante la noche proporcionando 30 mg (20%) de sólido amarillo oscuro. Compuesto **69**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 358.41; encontrado: 359.22 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 5.526 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.77 (br s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.94 (d, J=8 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.73 (m, 1H), 1.91 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.29 (m, 1H).

Compuesto 70

3-(1-Ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-7-carbonitrilo

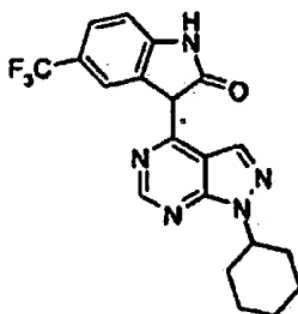


70

Usando el procedimiento indicado para **68**, se sometieron a reflujo 7-cianooxindol (combi-Blocks, 67 mg, 0.424 mmol) y Compuesto **26** (100 mg, 0.424 mmol) durante la noche proporcionando 27 mg (18%) de sólido amarillo. Compuesto **70**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 358.41; encontrado: 359.28 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 5.814 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.58 (br s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.08 (d, J=8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.15 (t, J=8 Hz, 1H), 4.71 (m, 1H), 1.91 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.29 (m, 1H).

Compuesto 71

3-(1-Ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona




71

Usando el procedimiento indicado para **68**, se sometieron a reflujo 5-trifluorometiloxindol (combi-Blocks, 85 mg, 0.424 mmol) y Compuesto **26** (100 mg, 0.424 mmol) durante la noche proporcionando 45 mg (26%) de sólido amarillo brillante. Compuesto **71**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 401.39; encontrado: 402.25 M+H). HPLC (93%) pureza, tiempo de retención 6.578 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.46 (br s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.40 (d, J=8 Hz, 1H), 7.11 (d, J=8 Hz, 1H), 4.72 (m, 1H), 1.92 (m, 6H), 1.71 (m, 1H), 1.48 (m, 2H), 1.31 (m, 1H).

Compuesto 72

3-(1-Ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona


73

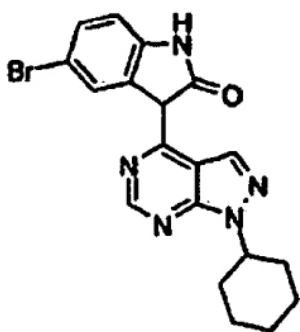
O=C1c2cc(Cl)ccc2[nH]1-c3nc4c(ncn4C5CCCCC5)c6ncnc36

74

Usando el procedimiento indicado para **68**, se sometieron a reflujo 5-clorooxindol (combi-Blocks, 70.4 mg, 0.424 mmol) y Compuesto **26** (100 mg, 0.424 mmol) durante la noche proporcionando 21 mg (13%) de sólido amarillo. Compuesto **74**: mp 300-305°C; MS (ES⁺ calculado: 367.84; encontrado: 368.33 M+H). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 15.299 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (br s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.07 (d, J=8 Hz, 1H), 6.93 (d, J=8 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 1.93-1.28 (m, 10H).

Compuesto 75

5-Bromo-3-(1-Ciclohexil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

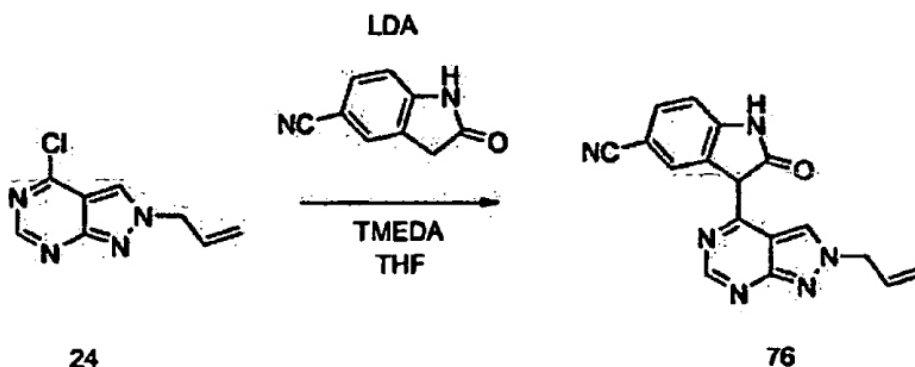


75

Usando el procedimiento indicado para **68**, se sometieron a reflujo 5-bromooxindol (combi-Blocks, 89 mg, 0.424 mmol) y Compuesto **26** (100 mg, 0.424 mmol) durante la noche proporcionando 50 mg (29%) de sólido amarillo. Compuesto **75**: mp 305-308°C; MS (ES⁺ calculado: 412.29; encontrado: 412.51, 413.84 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 15.590 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.20 (d, J=8 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8 Hz, 1H), 4.70 (m, 1H), 2.08-1.25 (m, 10H).

Compuesto 76

3-(2-Alil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



24

76

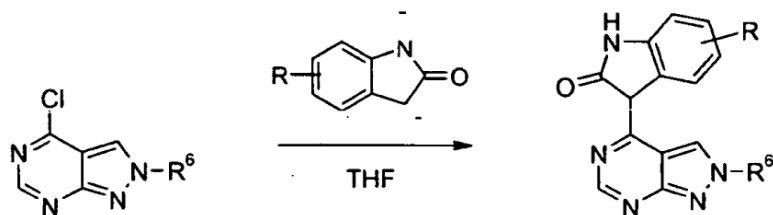
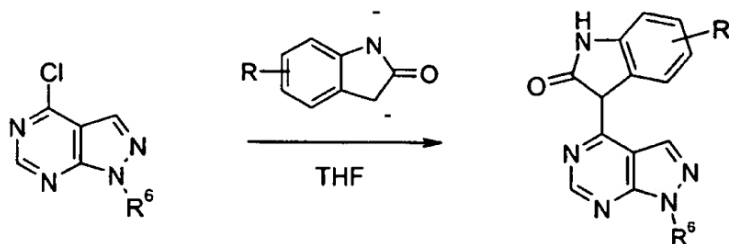
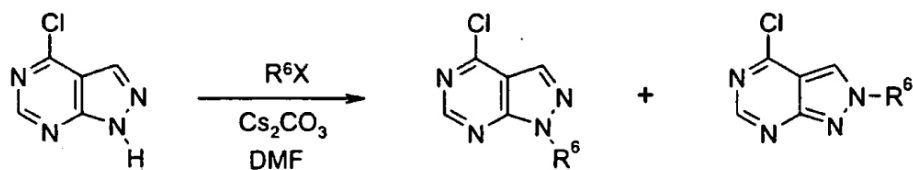
De una manera similar a la preparación de **45** anterior, se reaccionó 5-cianooxindol (Combiblocks, 60 mg, 0.38 mmol) con el Compuesto **24** (77 mg, 0.40 mmol). La reacción se concentró y el producto bruto fue triturado sucesivamente con metanol y agua. Se obtuvo un sólido amarillo-naranja que fue secado al vacío. Rendimiento: 67 mg (56%). Compuesto **76**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 316.32; encontrado: 317.09 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 9.183 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.14 (br s), 11.27 (s), 10.81 (br s), 10.63 (br s), 9.54 (s), 9.14 (s), 8.77 (br s), 8.40 (s), 8.19 (m), 7.97 (s, 1H), 7.51 (d, J=9 Hz), 7.42 (m), 7.07 (d, J=8 Hz), 6.94 (m), 6.10 (m, 1H), 5.29 (m, 2H), 5.33-4.94 (m, 2H).

Compuesto 77

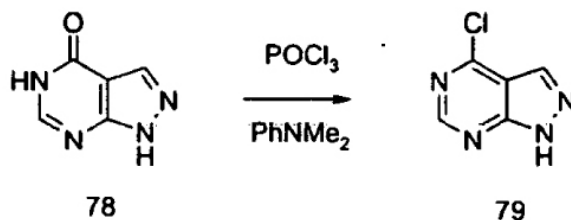
2-Ciclopentil-2,7-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidine-4,6-diona

**77**

El compuesto **12** (1 g, 5.15 mmol) se mezcló con urea (Fisher, 3g, 50 mmol) y se fusionó a 200° C durante noventa minutos. Se permitió que la solución enfriase brevemente y se añadieron 10 mL de agua. La solución fue hervida durante una hora. El sólido blanco presente fue retirado por filtración y se determinó que contenía urea adicional. El sólido se recombinó con 20 mL de agua y se sometió de nuevo a ebullición durante una hora adicional. en el enfriamiento y la filtración, se obtuvo un sólido blanco que se secó al vacío. Rendimiento 837 mg, (74%). Compuesto **77**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 220.23; encontrado: 221.17 M+H). HPLC (92%) pureza, tiempo de retención 5.112 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.30 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.69 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.92(m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.63 (m, 2H).

Esquema 2**Compuesto 79**

4-Cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina



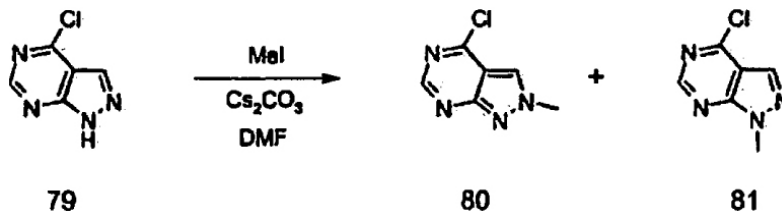
15 A una mezcla de 4-hidroxipirazol[3,4-d]pirimidina comercialmente disponible (**78**) (acros, 14.5 g, 160.5 mmol) agitada en POCl_3 (375 mL) se le añadió N,N-dimetilanilina (21 mL). La mezcla se sometió a reflujo durante 1.5 h. Después del enfriamiento, el POCl_3 en exceso se retiró por evaporación giratoria y se bombeó a vacío alto antes de verterlo sobre 500 mL de hielo mientras se agitaba. La mezcla fue agitada durante 10 min antes de la extracción con éter etílico (6 x 250 mL). La capa orgánica combinada fue lavada con agua helada (3 x 100 mL) y secada sobre MgSO_4 y filtrada. El éter etílico fue separado y el sólido amarillo pálido resultante (10 g, 61%) se bombeó a vacío alto durante la noche. Compuesto **79**: mp $>300^\circ\text{C}$, dec. 125°C ; MS (ES^+ calculado: 154.56; encontrado: 156.21 M+H). HPLC (98% pureza, tiempo de retención 6.033 minutos - método D) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.55 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H).

25 **Compuesto 80**

4-Cloro-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina

30 **Compuesto 81**

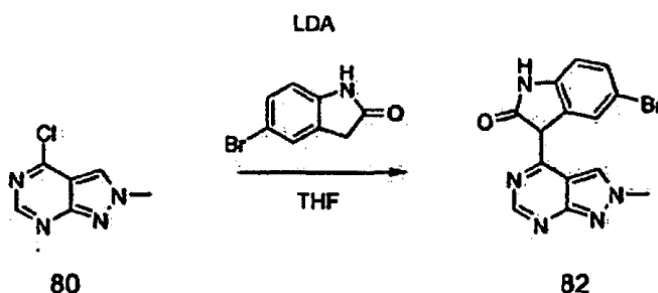
4-Cloro-1-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



45 Se añadió carbonato de cesio (Acros, 2.12 g, 6.51 mmol) al compuesto **79** (1.00 g, 5.9 mmol) en N,N-dimetilformamida (Acros, 30 mL) a 0°C seguido inmediatamente por yoduro de metilo (Acros, 1.01 g, 7.1 mmol). La mezcla se agitó durante tres horas. Se retiró el carbonato de cesio por filtración y la torta de filtrado se lavó con una pequeña cantidad de DMF. El filtrado y lavados se concentraron y la mezcla de la reacción se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente 9:1 a 4:1 a 0:1 diclorometano: acetato de etilo) para proporcionar dos sólidos blancos: El Compuesto **80** (220 mg, 22%) eluye segundo y el Compuesto **81** (663 mg, 67%) eluye primero. Compuesto **80**: mp $196-200^\circ\text{C}$; MS (ES^+ calculado: 168.59; encontrado: 169.57 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 4.627 minutos - Método B); ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): 8.91 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 4.25 (s, 3H). Compuesto **81**: mp $97-99^\circ\text{C}$; MS (ES^+ calculado: 168.59; encontrado: 169.37 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 6.582 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.09 (s, 3H).

55 **Compuesto 82**

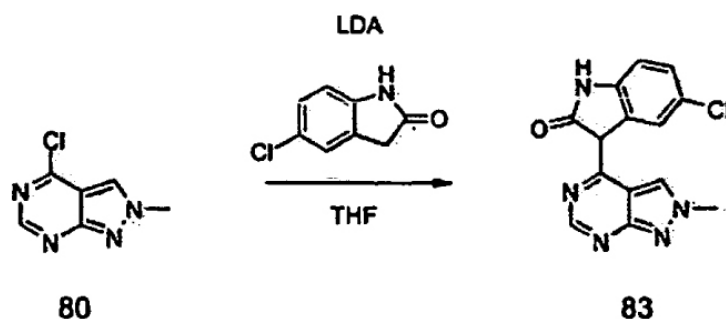
5-Bromo-3-(2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se trató 5-Bromooxindol (Combiblocks, 63 mg, 0.30 mmol) en mL de tetrahidrofurano anhidro (Acros a -79° C gota a gota con diisopropilamida de litio (Acros, 0.3 mL de una solución 2.0M en THF/heptano, 0.60 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó durante quince minutos. Se añadió el Compuesto **80** /50 mg, 0.30 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro gota a gota y se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente durante cuatro horas. La reacción se concentró y purificó por cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente, 1-3-5-10-20% metanol:diclorometano en 1:20:79 hidróxido de amonio:metanol:diclorometano) para proporcionar **82** como un sólido amarillo (81 mg, 78%). Compuesto **82**: mp 360-5°C, MS (ES⁺ calculado: 344.17; encontrado: 345.85 M+H). HPLC (96% pureza, tiempo de retención 9.548 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s), 9.48 (s), 8.89 (s), 8.34 (s), 7.74 (s), 7.22 (d, J=8 Hz), 6.89 (d, J=8 Hz), 4.17 (s, 3H).

Compuesto 83

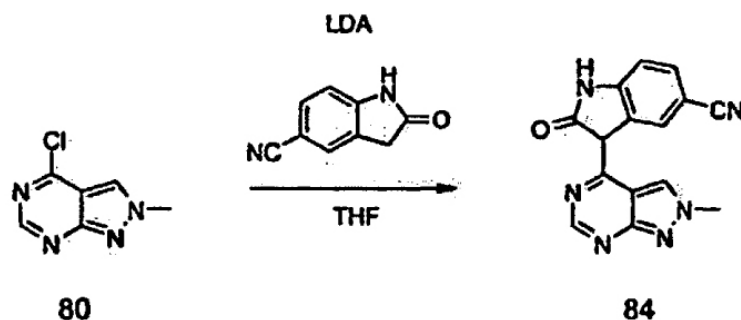
5-Cloro-3-(2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Preparación del Compuesto **83**: De una manera idéntica que para la síntesis del Compuesto **82**, el Compuesto **83** se preparó como un sólido amarillo del compuesto **80** con un rendimiento cuantitativo. Compuesto **83**: mp 341-4°C, MS (ES⁺ calculado: 299.72; encontrado: 300.16 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 9.323 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.89 (s), 9.48 (s), 8.93 (s), 8.34 (s), 7.64 (s), 7.09 (d, J=8 Hz), 6.93 (d, J=8 Hz), 4.17 (s, 3H).

Compuesto 84

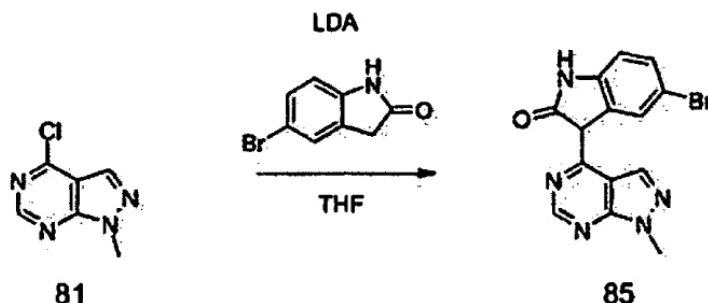
3-(2-Metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



De una manera idéntica que para la síntesis del Compuesto **82**, el Compuesto **84** se preparó como un sólido amarillo del compuesto **80** con un rendimiento del 50%. Compuesto **84**: mp >350°C, MS (ES⁺ calculado: 290.29; encontrado: 291.07 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 7.467 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s), 9.49 (s), 9.11 (s), 8.39 (s), 7.99 (s), 7.50 (d, J=8 Hz), 7.08 (d, J=8 Hz), 4.19 (s, 3H).

Compuesto 85

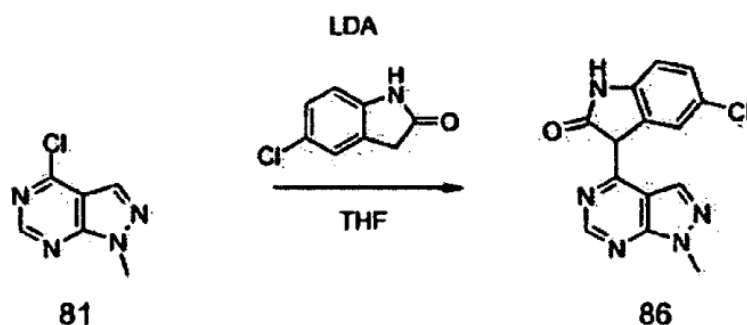
5-Bromo-3-(1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



20 De una manera idéntica que para la síntesis del Compuesto **82**, el Compuesto **85** se preparó como un sólido amarillo del compuesto **81** con un rendimiento del 20%. Compuesto **85**: mp >350°C, MS (ES⁺ calculado: 344.17; encontrado: 345.86 M+H). HPLC (95% pureza, tiempo de retención 11.124 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.91 (s), 8.51 (s), 8.43 (s), 7.77(s), 7.20 (d, J=8 Hz), 6.90 (d, J=8 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s).

Compuesto 86

25 5-Cloro-3-(1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

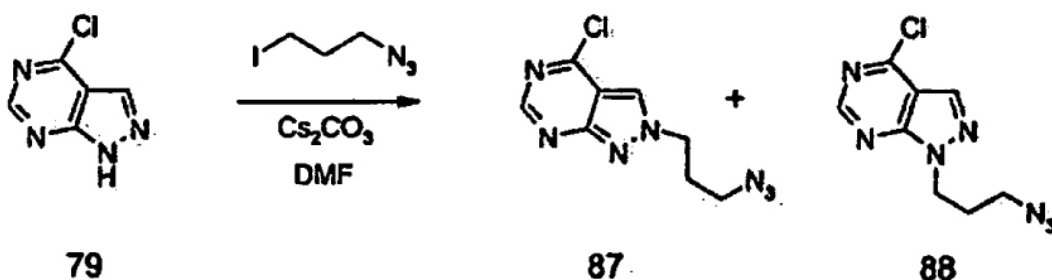


40 De una manera idéntica que para la síntesis del Compuesto **82**, el Compuesto **86** se preparó como un sólido amarillo del compuesto **81** con un rendimiento del 49%. Compuesto **86**: mp >320°C, MS (ES⁺ calculado: 299.72; encontrado: 300.09 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 10.772 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.90 (s), 8.52 (s), 8.47 (s), 7.65(s), 7.08 (d, J=8 Hz), 6.94 (d, J=8 Hz), 3.99 (s, 3H), 3.93 (s).

Compuesto 87 y 88

45 2-(propil-3-azido)-4-Cloro-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina

50 1-(propil-3-azido)- 4-Cloro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

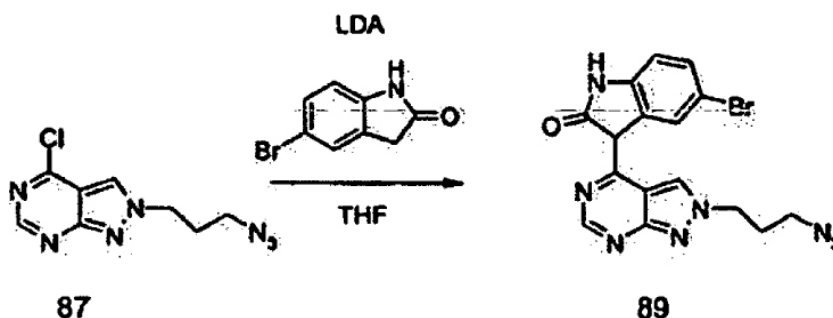


65 De una manera idéntica a la alquilación de **79** con yodometano, el Compuesto **87** y el Compuesto **88** se prepararon como sólidos amarillos con rendimientos del 10% y el 40%, respectivamente. Compuesto **87**: MS (ES⁺ calculado: 237.65; encontrado: 238.29 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 7.76 minutos - Método B); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): 8.84 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 4.64 (t, J=7 Hz, 2H), 3.42 (t, J=7 Hz, 2H), 2.35 (t, J=7 Hz, 2H). Compuesto **88**: MS (ES⁺ calculado: 237.65; encontrado: 238.02 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de

retención 10.002 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.88 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 4.55 (t, $J=7$ Hz, 2H), 3.38 (t, $J=7$ Hz, 2H), 2.13 (t, $J=7$ Hz, 2H).

Compuesto 89

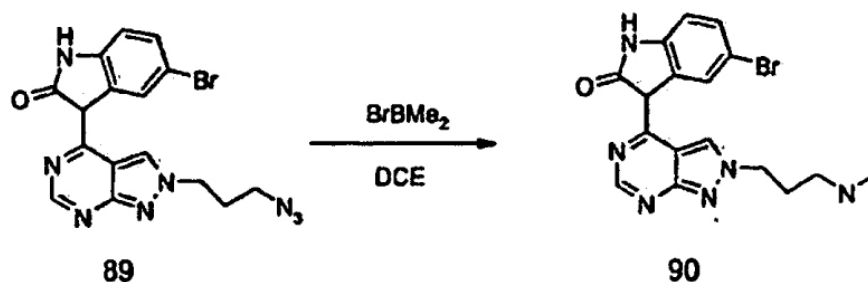
3-[2-(3-azido-propil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona



De una manera idéntica a la preparación del Compuesto **82**, el Compuesto **87** fue alquilado para producir el Compuesto **89** con rendimiento del 91%. Compuesto **89**: mp 252-6°C, MS (ES^+ calculado: 413.24; encontrado: 414.87 M+H). HPLC (97% pureza, tiempo de retención 11.337 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.90 (s), 9.53 (s), 8.93 (s), 8.34 (s), 7.75 (s), 7.22 (d, $J=8$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.44-3.38 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H).

Compuesto 90

3-[2-(3-metilamino-propil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona

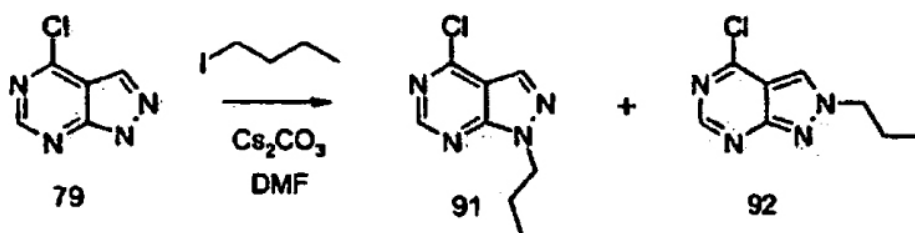


El Compuesto **89** (20 mg, 48.4 μmol) se suspendió en 5 mL de 1,2-dicloroetano anhidro (Acros) y se trató con bromodimetilborano (Acros, 5 μL , 50 μmol). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió bromodimetilborano (en alícuotas de 50 μmol) en tres ocasiones durante tres días con una gota de N-metilpirrolidina (Acros, anhidro) siendo añadida en cada ocasión para promover la solubilidad. La reacción se concentró y se añadió etanol (5 mL). La reacción se agitó diez minutos y se reconcentró. El sólido fue recogido en una pequeña cantidad de metanol (aproximadamente 1-2 mL) y se añadió diclorometano para la turbidez. Se permitió que la solución se asentase durante varias horas y se aisló un sólido amarillo por filtración. El sólido se lavó con una pequeña cantidad de diclorometano anhidro y se secó al vacío. rendimiento: 12 mg (51%) de la sal de hidrobromuro. Compuesto **90**: mp 240-3°C, MS (ES^+ calculado: 401.27; encontrado: 402.90 M+H). HPLC (87% pureza, tiempo de retención 8.813 minutos - Método A); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s), 9.537 (s), 8.92 (s), 8.36 (s), 7.75 (s), 7.23 (m), 7.14 (m), 6.90 (m), 6.77 (m), 4.55-4.42 (m), 2.92 (m), 2.51 (m), 2.32-2.18 (m).

Compuesto 91 y 92

4-Cloro-1-propil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina

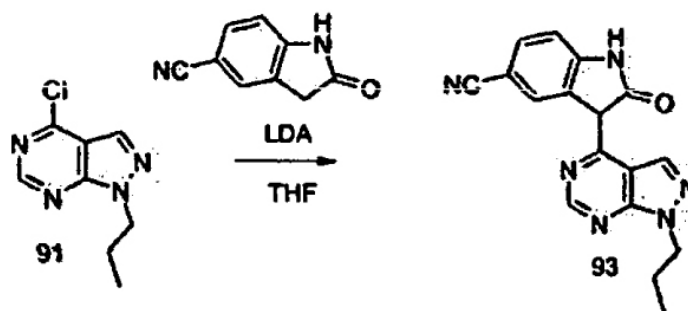
4-Cloro-2-propil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina



Se añadió Cs_2CO_3 a la solución de **79** (2.0 g, 13 mmol) en 60 mL de DMF anhidro a 0° C. Se añadió 1-Yodopropano (Acros, 1.52 mL, 15.6 mmol) a la suspensión y se permitió que agitase durante 3.5 h a 0° C. La mezcla de la reacción se filtró y el sólido se lavó con diclorometano. El filtrado se concentró hasta la sequedad y el residuo se disolvió en 9:1 hex/EtOAc y se aplicó cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 9:1, 4:1, 0:1 hexano: etilacetato). Las fracciones que se determinaron que contenían **91** y **92** por LC/Ms se concentraron para proporcionar 830 mg (33%) de aceite sin color claro **91** y 296 mg (12%) de sólido amarillo **92**. Compuesto **91**: MS (ES^+ calculado: 196.64; encontrado: 197.09 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 10.314 minutos - método D) ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6): 8.87 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 4.45 (t, J=7Hz, 2H), 1.91 (m, 2H), 0.85 (t, J=7, 3H). Compuesto **92**: mp 93-95°C; MS (ES^+ calculado: 196.64; encontrado: 197.09 M+H). HPLC (90% pureza, tiempo de retención 7.931 minutos - método D) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 4.37 (t, J=7,2H), 1.92 (m, 2H), 0.83 (t, J=7, 3H).

Compuesto 93

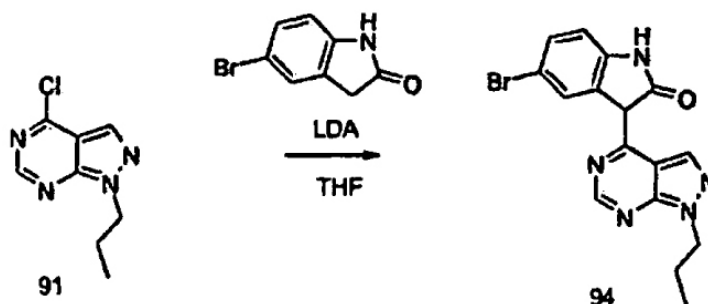
3-(1-propil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Se agitó 5-cianooxindol (Combiblocks, 161 mg, 1.02 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo argón. La solución se enfrió a -78° C y se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (Acros, 1.02 mL de una solución 2.0M en THF/hexano, 2.04 mmol). La reacción se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió el Compuesto **91** (200 mg, 1.02 mmol). La reacción se agitó quince minutos adicionales y se calentó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla se agitó entonces durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-35% metanol: diclorometano) para proporcionar 30 mg (9%) de un sólido amarillo después de la trituración en MeOH. Compuesto **93**: mp >300°C; MS (ES^+ calculado: 318.34; encontrado: 319.18 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.068 minutos - Método C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.48 (d, J=8, 1H), 7.07 (d, J=8, 1H), 4.35 (t, 2H), 1.88 (m, 2H), 0.87 (t, J=7, 3H).

Compuesto 94

5-Bromo-3-(1-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

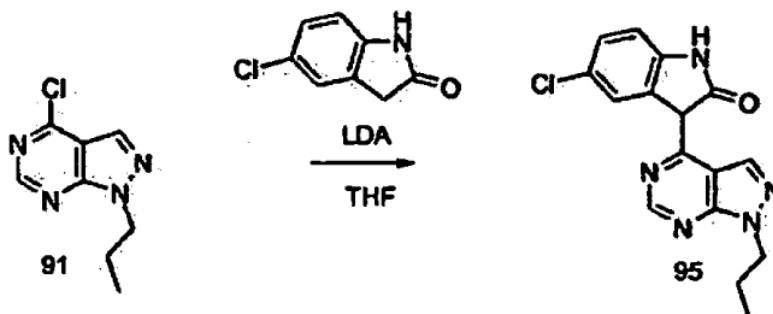


Usando el procedimiento indicado para el Compuesto **93**, se agitaron 5-bromooxindol (Combiblocks, 108 mg, 0.51 mmol) y el Compuesto **91** (100 mg, 0.51 mmol) durante la noche para proporcionar 86 mg (45%) de un sólido amarillo. Compuesto **94**: mp 295-300°C; MS (ES^+ calculado: 372.23; encontrado: 372.47 M+H). HPLC (99%)

pureza, tiempo de retención 5.243 minutos - Método C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.58 (s), 10.90 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.90 (d, J=8, 1H), 4.33 (t, 2H), 1.88 (m, 2H), 0.87 (t, J=7, 3H).

Compuesto 95

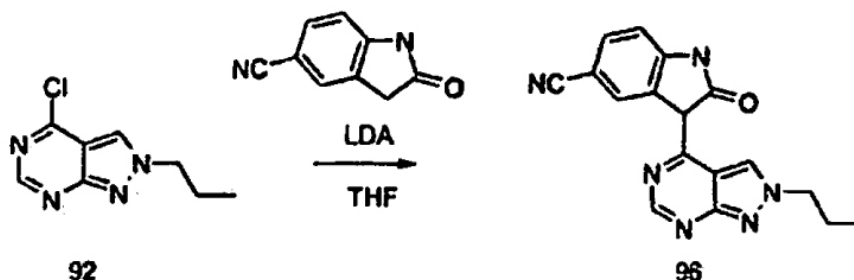
5-Cloro-3-(1-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Compuesto **93**, se agitaron 5-clorooxindol (Combiblocks, 85.5 mg, 0.51 mmol) y el Compuesto **91** (100 mg, 0.51 mmol) durante la noche para proporcionar 62 mg (37%) de un sólido amarillo. Compuesto **95**: mp 293-297°C; MS (ES^+ calculado: 327.78; encontrado: 328.28 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 5.056 minutos - Método C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.61 (s), 10.89 (s, 1H), 8.49 (d, J=7, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.08 (d, J=8, 1H), 6.93 (d, J=8, 1H), 4.33 (t, J=7, 2H), 1.88 (m, 2H), 0.87 (t, J=7, 3H).

Compuesto 96

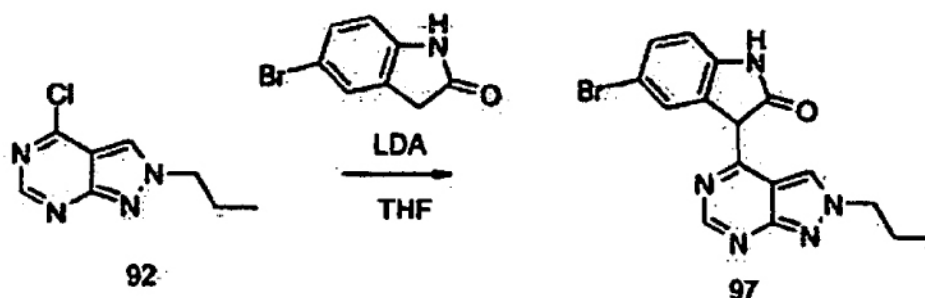
3-(2-propil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Se agito bajo argón 5-cianooxindol (Combiblocks, 40.4 mg, 0.255 mmol) en 1.5 mL de tetrahydrofurano anhidro. La solución se enfrió a -78° C y se añadió gota a gota disopropilamida de litio (Acros, 0.255 mL de una solución 2.0M en THF/hexano, 0.51 mmol). La reacción se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió el Compuesto **92** (50 mg, 0.255 mmol). La reacción se agitó quince minutos adicionales y se calentó a temperatura ambiente durante 0.5 hora. La mezcla fue entonces agitada durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-3-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 18 mg (22%) de un sólido amarillo bajo trituración en MeOH. Compuesto **96**: mp >300°C; MS (ES^+ calculado: 318.34; encontrado: 319.14 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 3.532 minutos - Método C); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.25 (s), 9.52 (s), 9.13 (s), 8.40 (s), 7.98 (s), 7.49 (d), 7.09 (d), 4.40 (m), 4.36 (bs), 4.10 (bs), 1.90 (m), 0.88 (m).

Compuesto 97

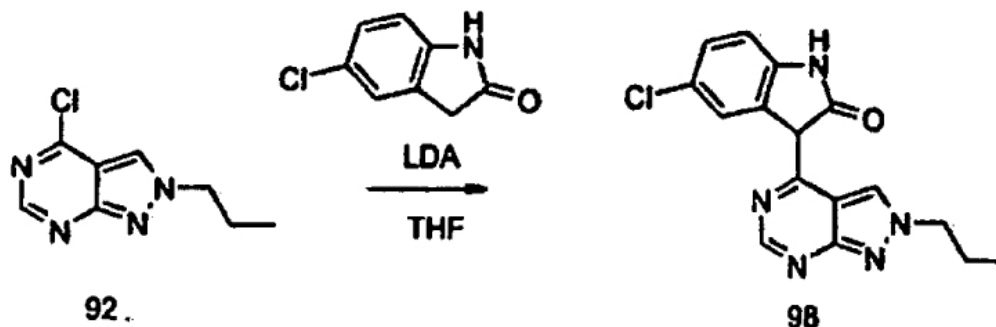
5-Bromo-3-(2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para **96**, se agitaron 5-bromooxindol (Combiblocks, 54 mg, 0.255 mmol) y Compuesto **92** (50 mg, 0.255 mmol) durante la noche para proporcionar 35 mg (37%) de un sólido naranja. Compuesto **97**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 372.23; encontrado: 373.79 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 4.271 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.09 (s), 10.89 (s), 9.50 (s), 8.90 (s), 8.34 (s), 7.73 (s), 7.23 (d), 6.90 (d), 4.41 (t, J=7), 1.93 (m), 0.86 (m).

Compuesto 98

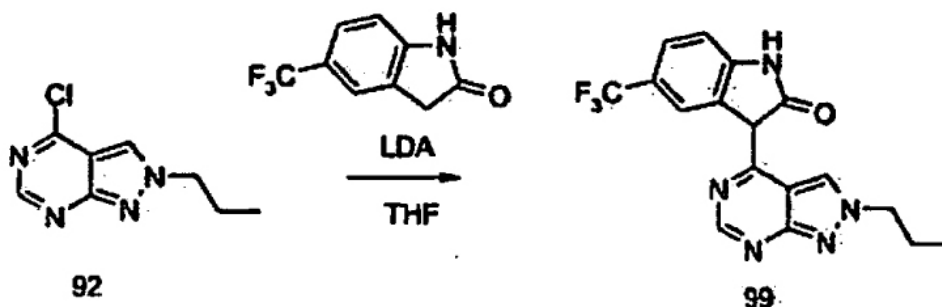
5-Cloro-3-(2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para **96**, se agitaron 5-clorooxindol (Combiblocks, 42.7 mg, 0.255 mmol) y Compuesto **92** (50 mg, 0.255 mmol) durante la noche para proporcionar 55 mg (66%) de un sólido amarillo. Compuesto **98**: mp 302-306°C; MS (ES⁺ calculado: 327.78; encontrado: 328.27 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 4.145 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.88 (s), 9.52 (s), 8.95 (s), 8.35 (s), 7.62 (s), 7.10 (d), 6.95 (d), 4.42 (t, J=7), 1.93 (m), 0.90 (m).

Compuesto 99

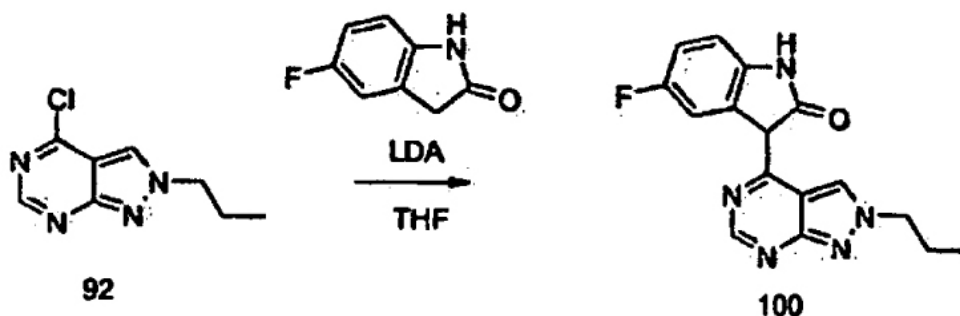
3-(1-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para **96**, se agitaron 5-trifluorometiloxindol (Combiblocks, 36 mg, 0.179 mmol) y Compuesto **92** (35 mg, 0.179 mmol) durante la noche para proporcionar 35 mg (54%) de un sólido blanco. Compuesto **99**: mp 293-295°C; MS (ES⁺ calculado: 361.33; encontrado: 362.17 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 4.145 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s), 9.53 (s), 8.85 (s), 8.35 (d), 8.06 (t), 7.87 (s), 7.40 (d), 7.10 (d), 4.23 (m), 1.87 (m), 0.87 (m).

Compuesto 100

3-(1-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

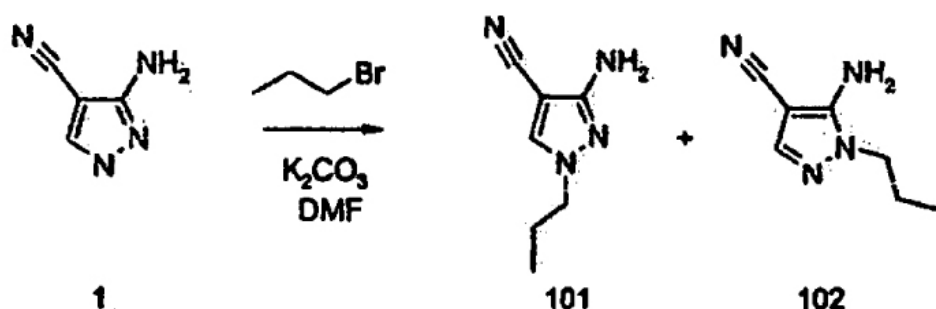


Usando el procedimiento indicado para **96**, se agitaron 5-fluorooxindol (Combiblocks, 27 mg, 0.179 mmol) y Compuesto **92** (35 mg, 0.179 mmol) durante la noche para proporcionar 30 mg (54%) de un sólido amarillo. Compuesto **100**: mp 288-292°C; MS (ES⁺calculado: 311.32; encontrado: 312.13 M+H). HPLC (93%) pureza, tiempo de retención 3.762 minutos - Método C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.32 (s), 10.79 (s), 9.03 (s), 8.34 (s), 7.50 (d, J=10), 6.91 (s), 4.42 (s), 1.92 (s), 0.89 (m).

Compuestos **101** y **102**

3-Amino-1-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

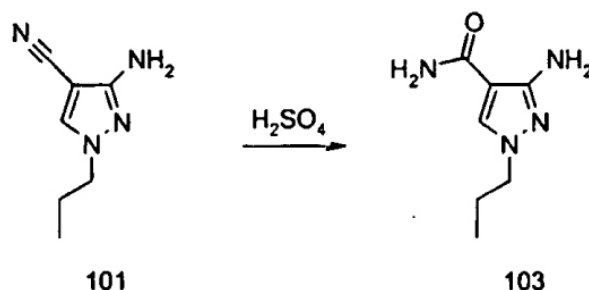
5-Amino-1-propil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



Se suspendieron 3-Amino-4-pirazolcarbonitrilo **1** (Acros, 3.24 g, 30.0 mmol), propilbromuro (Acros, 4.43 g, 36 mmol) y carbonato de potasio anhidro (Fisher, 5.0 g, 36 mmol) en 25 mL de DMF anhidro y se calentaron a 80° C en un tubo sellado bajo argón durante la noche. Se permitió que la reacción enfriase y el DMF fue retirado en un evaporador giratorio. Se añadió agua (100 mL) y los orgánicos fueron extraídos con diclorometano (3 X 100 mL). Las fracciones de diclorometano combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron (sulfato de magnesio). La concentración de orgánicos proporcionó un aceite que se sometió a cromatografía flash en gel de sílice (1-3% metanol/diclorometano). Se obtuvieron dos cristales blancos: el compuesto **101** (1.88 g, 42%) eluye primero y el compuesto **102** (711 mg, 16%) eluye segundo. Compuesto **101**: mp 85-90°C; MS (ES⁺calculado: 150.18; encontrado: 151.15 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 5.8 minutos - Método A; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 3.82 (t, J=7, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.79 (t, J=7, 3H). Compuesto **102**: mp 162-164°C; MS (ES⁺calculado: 150.18; encontrado: 151.18; M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 6.4 minutos - Método A; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.82 (t, J=7, 2H), 2.95 (m, 2H), 0.81 (t, J=7, 3H).

Compuesto **103**

Amida de ácido 3-Amino-1-propil-1H-pirazoli-4-carboxílico

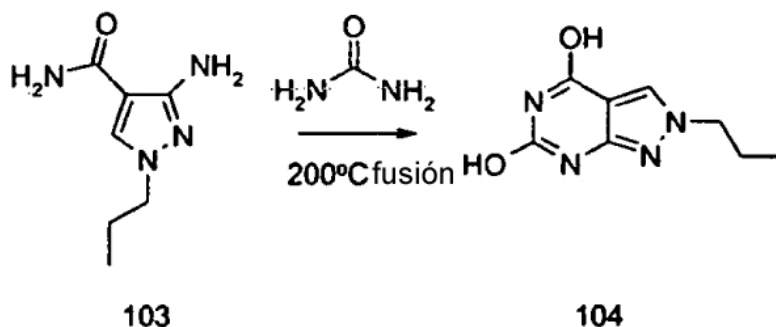


A ácido sulfúrico concentrado (Fisher, 1.5 mL) a 0° C se le añadió **101** (931 mg, 6.21 mmol). se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. Al final de este periodo todo el sólido se había disuelto. Esta mezcla viscosa fue entonces añadida despacio (violenta) a 15 mL de solución de hidróxido de amonio concentrado (Fisher). Se agitó la mezcla durante diez minutos y el sólido blanco que se formó se recogió por filtración, se lavó con agua, y se secó al vacío. El filtrado fue también concentrado, triturado en agua y filtrado. Ambos sólidos de cristal blanco eran el compuesto **103**. Rendimiento (82%). Compuesto **103**: mp 160-163°C; MS (ES⁺calculado: 168.20; encontrado: 169.31 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 5.358

minutos - Método D); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 1H), 7.18 (bs, 1H), 6.70 (bs, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.78 (t, $J=7$, 2H), 1.70 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7$, 3H).

Compuesto 104

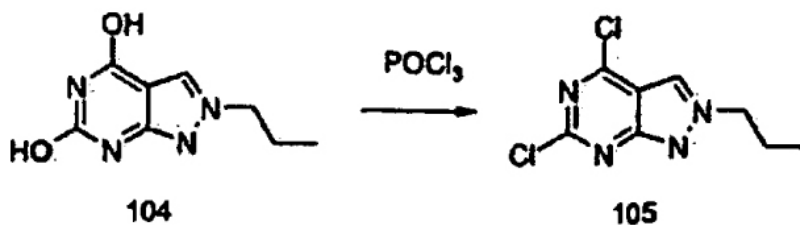
2-Propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4,6-diol



El Compuesto **103** (510 mg, 3.03 mmol) y urea (Fisher, 1.5 g, 25 mmol) se fundieron a 200° C con agitación. Después de 1.5 h se permitió que la reacción enfriase a 100° C cuando se añadieron 10 mL de agua y la mezcla de la reacción se hirvió durante la noche. Se enfrió la mezcla y se filtró seguido por lavado con agua. El sólido blanco se secó al vacío para proporcionar 412 mg (70%) de compuesto **104**. Compuesto **104**: mp >300°C; MS (ES^+ calculado: 194.19; encontrado: 195.19 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 5.828 minutos - Método D); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 4.05 (t, $J=7$, 2H), 1.78 (m, 2H), 0.82 (t, $J=7$, 3H).

Compuesto 105

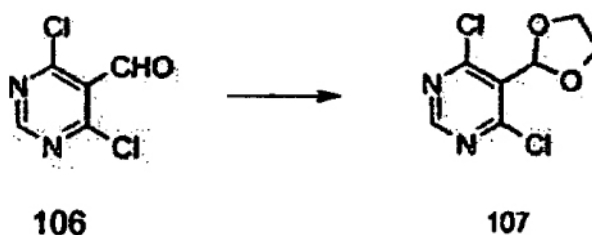
4,6-Dicloro-2-propil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina



Se sometió a reflujo una mezcla de 4,6-dihidroxipirazol[3,4-d]pirimidina comercialmente disponible **104** (Acros, 400 mg, 2.06 mmol) agitada en POCl_3 durante la noche. Después del enfriamiento el POCl_3 en exceso se retiró por evaporación giratoria y se bombeó a vacío alto antes de añadir cubitos de hielo mientras se agitaba. La mezcla se agitó durante 10 minutos antes de que el precipitado blanco se filtrase y se secase al vacío. Rendimiento 407 mg (85%). Compuesto **105**: mp 80-84°C; MS (ES^+ calculado: 232.10; encontrado: 233.00 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 10.091 minutos - método D) ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.07 (s, 1H), 4.46 (t, $J=7$, 2H), 1.95 (m, 2H), 0.85 (t, $J=7$, 3H).

Compuesto 107

4,6-Dicloro-5-[1,3]dioxolan-2-il-pirimidina

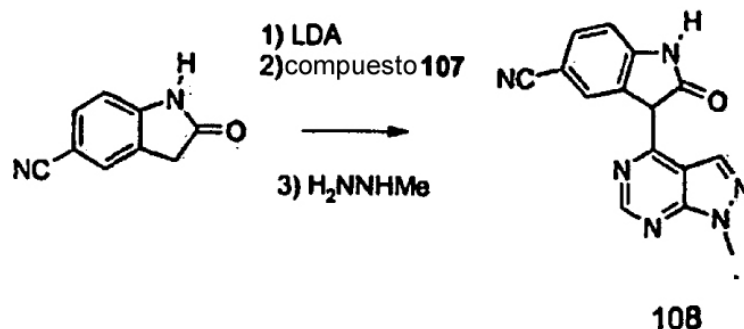


Se calentó una mezcla de 300 ml de benceno y 8.2 ml de etilenglicol a reflujo y se destilaron 100 ml de solución. a la solución caliente se le añadió 4,6-dicloro-pirimidinacetaldehído (Bionet, 8.6 g, 48.6 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (aldrich, 150 mg, 0.8 mmol). La mezcla se volvió a reflujo y el agua se retiró por trampa de Dean-Stark durante 3 horas. Después del enfriamiento, se retiraron los solventes bajo vacío para

proporcionar un sólido seco, amarillo. Los sólidos fueron suspendidos en H₂O (30 ml) / solución de NaHCO₃ saturada (30 ml). El sólido blanco **107** se filtró y se secó bajo vacío (8.8 g, 82%). Compuesto **107**: mp 108-110°C; MS (ES⁺ calculado: 221.04; encontrado: 221/223 M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.05 (m, 2H).

Compuesto 108

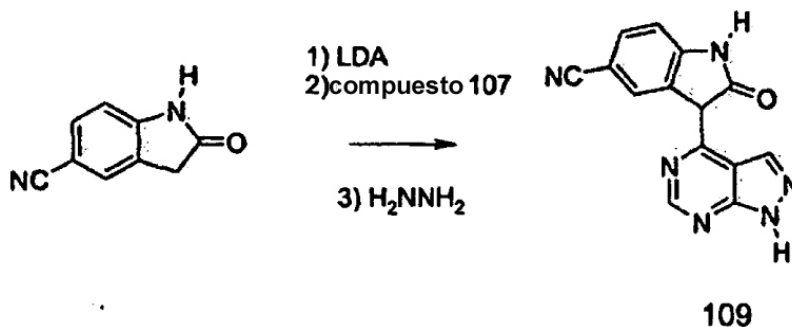
3-(1-metil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Se enfrió una solución de 5-cianooxindol (Combiblocks, 31.6 mg, 0.2 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo argón a -78° C y se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (Acros, 0.2 mL de una solución 2.0M en THF/hexano, 0.4 mmol). La reacción se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió gota a gota una solución de compuesto 107 (46.8 mg, 0.21 mmol) en 2 mL de tetrahidrofurano anhidro. La reacción se agitó quince minutos adicionales y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución naranja se extinguió con metilhidrazina (100 µl) y se agitó a temperatura ambiente 16 h. Los solventes fueron retirados bajo vacío y se añadió metanol (1 ml) a los sólidos. Después de 10 minutos, los sólidos tostados se filtraron (5.0 mg, 8.6%). Compuesto **108**: mp >300°C (dec); MS (ES⁺ calculado: 290.29; encontrado: 291 M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.59 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J=8.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H).

Compuesto 109

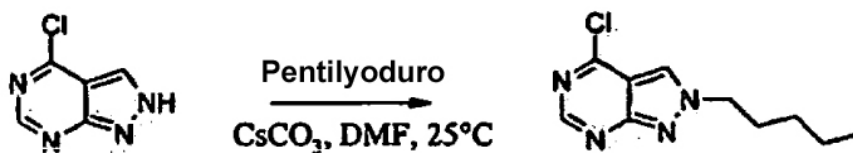
2-Oxo-3-(1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Se enfrió una solución de 5-cianooxindol (Combiblocks, 79.0 mg, 0.5 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo argón a -78° C y se añadió gota a gota diisopropilamida de litio (Acros, 0.5 mL de una solución 2.0M en THF/hexano, 1.0 mmol). La reacción se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió gota a gota una solución de compuesto **107** (113 mg, 0.53 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro. La reacción se agitó quince minutos adicionales y se calentó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución naranja se extinguió con monohidrato de hidrazina (120 µl) y se agitó a temperatura ambiente 24 h después se sometió a reflujo durante 16 h. Los solventes fueron retirados bajo vacío y se añadió metanol (1 ml) a los sólidos. Después de 10 minutos de agitación, los sólidos tostados se filtraron. La adición de metanol y la filtración se repitió 3 veces para dar un sólido marrón oscuro (21 mg, 15%). Compuesto **109**: mp >300°C (dec); MS (ES⁺ calculado: 276.26; encontrado: 277 M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 14.29 (br s), 11.57 (s), 11.25 (s), 10.01 (br s), 9.45 (s), 9.27 (s), 8.70 (m), 8.50 (s), 8.37 (s), 8.02 (s), 7.82 (s), 7.47 (d, J=9 Hz), 7.06 (d, J=8 Hz), 6.79 (m).

Compuesto 110

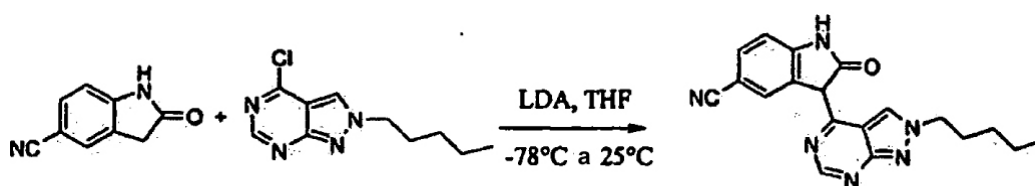
4-Cloro-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina

**110**

A una suspensión de **79** (3.00 g, 19.41 mmol) y CsCO_3 (6.95 g, 21.34 mmol) en 50 mL de DMF anhidro se le cargó pentilyoduro (3.04 mL, 23.29 mmol) gota a gota con una jeringuilla. Se permitió que la reacción se agitara a temperatura ambiente durante 36 h. Después de filtrar los sólidos, el DMF restante se concentró al vacío. El residuo se resuspendió en agua y diclorometano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2 x 20 mL porciones de diclorometano. El orgánico combinado se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El sólido rojizo resultante se purificó por cromatografía en columna en 150 g de SiO_2 , se eluyó secuencialmente con las siguientes concentraciones de acetato de etilo en diclorometano: 10%, 20%, 50%, 100%. El compuesto eluido más polar se recogió, separado a un sólido aceitoso marrón, (189 mg, 4.3%) y se usó en la siguiente reacción. MS (m/e) 225 (M+1).

Compuesto 111

3-(2-pentil-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-6-carbonitrilo

**110****111**

Al 5-cianooxindol **110** (71 mg, 0.45 mmol) en 2 mL de THF anhidro en agitación a -78°C , se le añadió LDA (Acros 2.0 m en THF/n-pentano, 560 μL , 1.1125 mmol) gota a gota con una jeringuilla. La solución aniónica se agitó a -78°C durante 45 minutos. A la solución se le añadió la 4-cloropirazol-2-m-pentil[3,4-d]pirimidina aislada en 1 mL de THF anhidro. La solución se agitó a -78°C durante una hora y después se permitió que calentase y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se extinguió con 2 mL de NH_4Cl , saturada, se transfirió a un embudo de decantación y se dividió entre diclorometano y agua. Después de extraer la capa de agua con 2 x 20 mL porciones de diclorometano, el orgánico combinado se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía flash en 60 g de SiO_2 , y se eluyó con un 5% de metanol en diclorometano produciendo un sólido amarillo (44 mg, 28%). Compuesto 111: mp = 290°C dec., ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.25 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.35 (d, J = 4 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.5 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 7 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 7 Hz, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.3 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 347 (M+1), HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.82 minutos, método B).

Compuesto 112

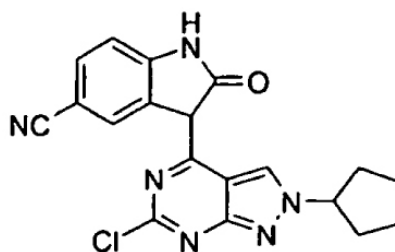
4,6-Dicloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina

**77****112**

A un matraz de 50 mL se le añadió compuesto 77 (500 mg, 2.27 mmol) y POCl_3 (8 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo fue extinguido con agua helada (30 mL) y se basificó con solución de NaOH (10 N) a pH 9. La precipitación se filtró y se lavó con agua, se secó para dar 504 mg (86%) del compuesto deseado **112**: Compuesto 112: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (s, 1H), 5.11 (m, 1H), 2.22-1.71 (m, 8H); MS (m/e) 257 (M + 1).

Ejemplo 113

3-(6-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

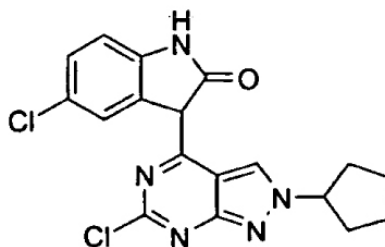


113

A una solución en agitación de 5-cianooxindol (435 mg, 2.75 mmol) y THF (25 mL) en un matraz de 125 mL a -78°C se le añadió LDA (3.5 mL, 7.0 mmol). Después de que la reacción fuese agitada durante 45 minutos, se añadió una solución de compuesto **112** (707 mg, 2.75 mmol) en THF (5 mL X 2) y se continuó agitando durante 1 hora a -78°C . Se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se extinguió con agua (30 mL) y se acidificó a pH2 con HCl concentrado. El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío local a 50°C durante la noche para dar 551 mg (53%) del producto deseado Ejemplo **113**. Ejemplo **113**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.88 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.01 (m, 1H), 2.19-1.69 (m, 9H); -MS (m/e) 379 (M + 1).

Ejemplo 113A

5-Cloro-3-(6-cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

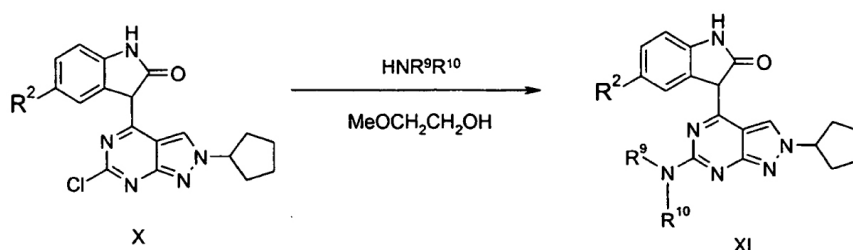


113A

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.99 (s, 1H), 2.18-1.69 (m, 9H); -MS (m/e) 388 (M + 1).

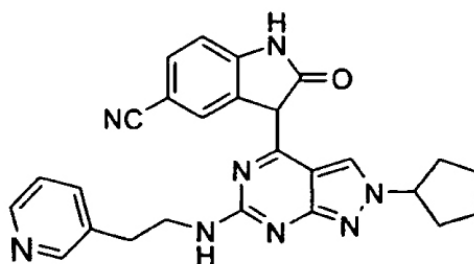
El esquema 3 describe un procedimiento general para la preparación de compuestos de Fórmula XI. A un recipiente de reacción se le puede añadir un compuesto de Fórmula X, alrededor de 10 equivalentes de un compuesto de fórmula $\text{HNR}^9\text{R}^{10}$, y 2-metoxietanol. La mezcla de la reacción se puede calentar a reflujo durante alrededor de 6 a 7 horas. La reacción cuando se completa puede ser enfriada a temperatura ambiente, puede concentrarse y el residuo puede ser purificado por cromatografía en columna para dar el producto deseado.

Esquema 3



Ejemplo 114

3-(2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

**114**

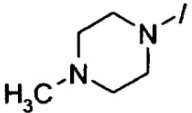
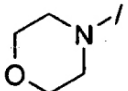
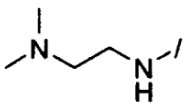
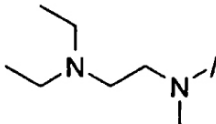
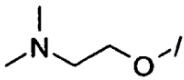
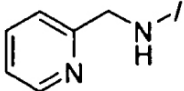
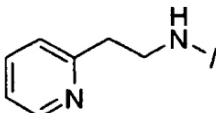
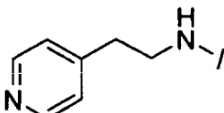
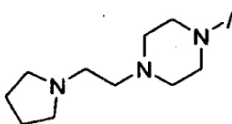
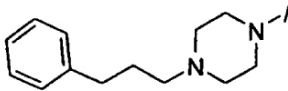
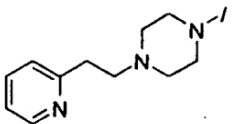
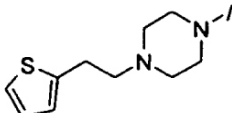
A un tubo de Carrusel se le añadió el ejemplo **113** (200 mg, 0.528 mmol), 3-(2-aminoetil)piridina (645 mg, 5.28 mmol), y 2-metoxietanol (8 mL). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 6.5 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se concentró y el residuo se purificó por Biotage (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) para dar 204 mg (83%) del producto deseado. Ejemplo **114**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.86 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.17-1.67 (m, 9H); MS (m/e) 465 (M + 1).

Los siguientes Ejemplos 115-144 en la Tabla 1 se prepararon de acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente, usando los materiales de partida apropiados, incluyendo el procedimiento general para la preparación de los compuestos de Fórmula XI, divulgados en la presente, el desplazamiento de halógenos por aminas, alcoholes o agua, y/o usando métodos generalmente conocidos por alguien experto en la técnica.

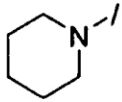
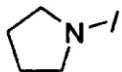
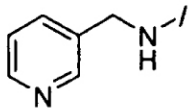
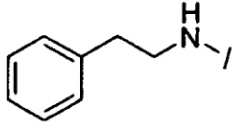
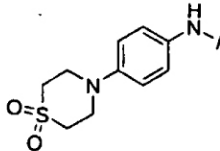
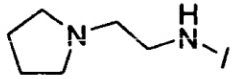
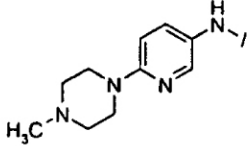
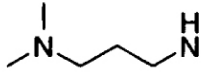
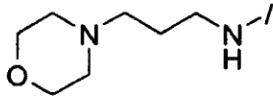
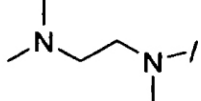
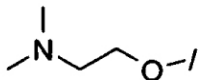
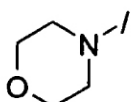
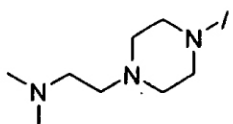
Tabla 1

Ejemplo	R ²	-X
115	-CN	CH ₃ NH-

(continuada)

Ejemplo	R ²	-X
116	-CN	CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH-
117	-CN	
118	-CN	
119	-CN	
120	-CN	-OH
121	-CN	
122	-CN	
123	-CN	
124	-CN	NH ₂ NH-
125	-CN	
126	-CN	
127	-CN	
128	-CN	
129	-CN	
130	-CN	

(continuada)

Ejemplo	R ²	-X
131	-CN	
132	-CN	
133	-CN	
134	-CN	
135	-CN	
136	-CN	
137	-CN	
138	-CN	
139	-CN	
140	-Cl	
141	-Cl	
142	-Cl	CH ₃ NH-
143	-Cl	
144	-Cl	

Ejemplo 115

3-(2-ciclopentil-6-metilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.13-1.68 (m, 9H); MS (m/e) 374 (M + 1).

Ejemplo 116

3-(6-butilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.13-1.44 (m, 13H), 0.94 (m, 4H); MS (m/e) 416 (M + 1).

Ejemplo 117

3-(2-ciclopentil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.35 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.84 (m, 3H), 2.60 (s, 4H), 2.34-1.68 (m, 13H); MS (m/e) 443 (M + 1).

Ejemplo 118

3-(2-ciclopentil-6-morfolin-4-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.44 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.78 (m, 8H), 2.15-1.69 (m, 9H); MS (m/e) 430 (M + 1).

Ejemplo 119

3-(2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.15-1.68 (m, 10H); MS (m/e) 431 (M + 1).

Ejemplo 120

3-(2-ciclopentil-6-hidroxi-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.92 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.05 (m, 1H), 2.14-1.69 (m, 8H)

Ejemplo 121

3-{2-ciclopentil-6-[(2-dietilamino-etil)-metil-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.99 (s, 2H), 2.85 (s, 4H), 2.12-1.68 (m, 9H), 1.12 (s, 6H); MS (m/e) 473 (M + 1).

Ejemplo 122

3-[2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etoxi)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.81 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.45 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.82 (s, 4H), 2.15-1.67 (m, 14H).

Ejemplo 123

3-{2-ciclopentil-6-[(piridin-2-il-metil)amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 4.83 (m, 3H), 2.13-1.68 (m, 10H); MS (m/e) 451 (M + 1).

Ejemplo 124

3-(2-ciclopentil-6-hidrazino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

- 5 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 2.16-1.68 (m, 11H); MS (m/e) 375 (M + 1).

Ejemplo 125

- 10 3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.37-7.23 (m, 4H), 6.86 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.15-1.67 (m, 9H); MS (m/e) 465 (M + 1).

Ejemplo 126

3-(2-ciclopentil-6-(2-piridin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

- 20 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 7.33 (m, 4H), 6.86 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.78 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.15-1.68 (m, 9H); MS (m/e) 465 (M + 1).

Ejemplo 127

- 25 3-{2-ciclopentil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.06 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.11 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.84 (s, 5H), 3.03 (m, 6H), 2.58 (s, 6H), 2.11-1.68 (m, 12H); MS (m/e) 526 (M + 1).

Ejemplo 128

- 35 3-{2-ciclopentil-6-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 6H), 6.86 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.84 (s, 4H), 2.65 (m, 6H), 2.42 (s, 2H), 2.15-1.67 (m, 11H); MS (m/e) 547 (M + 1).

Ejemplo 129

- 40 3-{2-ciclopentil-6-[4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

45 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.70 (m, 6H), 2.17-1.69 (m, 9H); MS (m/e) 534 (M + 1).

Ejemplo 130

- 50 3-{2-ciclopentil-6-[4-(2-tiofen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

55 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.90 (s, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.96-6.86 (m, 2H), 4.86 (m, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.03 (s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.17-1.69 (m, 9H); MS (m/e) 539 (M + 1).

Ejemplo 131

- 60 3-(2-ciclopentil-6-piperidin-1-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.83 (s, 4H), 2.15-1.67 (m, 14H); MS (m/e) 428 (M + 1).

Ejemplo 132

3-(2-ciclopentil-6-pirrolidin-1-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.19-1.68 (m, 12H); MS (m/e) 414 (M + 1).

Ejemplo 133

3-{2-ciclopentil-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.60 (m, 2H), 7.81 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 2.13-1.66 (m, 9H); MS (m/e) 451 (M + 1).

Ejemplo 134

3-(2-ciclopentil-6-2-fenetilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.32-7.29 (m, 6H), 6.86 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.74 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.17-1.67 (m, 9H); MS (m/e) 464 (M + 1).

Ejemplo 135

3-{2-Ciclopentil-6-[4-(1,1-dioxo-1 λ^6 -thiomorpholin-4-il)-fenilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (m, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 3.15 (s, 4H), 2.16-1.67 (m, 9H); MS (m/e) 569 (M + 1).

Ejemplo 136

3-[2-ciclopentil-6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.19 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.46 (m, 6H), 2.20-1.60 (m, 13H); MS (m/e) 457 (M + 1).

Ejemplo 137

3-{2-ciclopentil-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.31 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.64 (m, 3H), 4.06 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.18-1.67 (m, 9H); MS (m/e) 535 (M + 1).

Ejemplo 138

3-[2-ciclopentil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.75 (m, 1H), 3.69 (m, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.51 (s, 6H), 2.15-1.62 (m, 10H); MS (m/e) 445 (M + 1).

Ejemplo 139

3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.63 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.46-2.31 (m, 6H), 2.18-1.67 (m, 10H); MS (m/e) 487 (M + 1).

Ejemplo 140

5-Cloro-3-{2-ciclopentil-6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.69 (s, 2H), 2.31-1.69 (m, 15H); MS (m/e) 454 (M + 1).

Ejemplo 141

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-dietilamino-etoxi)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.81 (s, 4H), 2.21-1.65 (m, 14H).

Ejemplo 142

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(metilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.70 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.13-1.68 (m, 9H); MS (m/e) 383 (M + 1).

Ejemplo 143

5-Cloro-3-(2-ciclopentil-6-morfolin-4-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.77 (m, 8H), 2.14-1.69 (m, 9H); MS (m/e) 439 (M + 1).

Ejemplo 144

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.72 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.80 (s, 4H), 2.56 (s, 6H), 2.36 (s, 8H), 2.18-1.68 (m, 9H); MS (m/e) 509 (M + 1).

Compuesto 145

1-Metil-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



Se agitó una solución agitada de **107** (1 g, 0.0056 mols) en metanol (6 mL) durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se concentró al vacío, se trituró con éter y se recogió por filtración para producir un sólido amarillo (0.8 g, 95% rendimiento). HPLC (82% pureza, tiempo de retención 2.52 min.-método F), ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.15 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 3.80 (s, 3H).

Compuesto 146

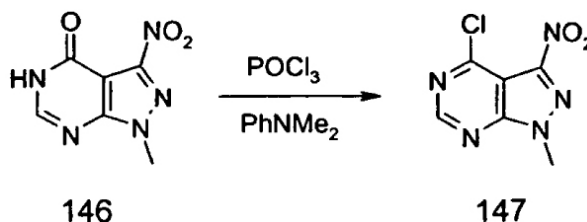
1-Metil-3-nitro-1,5-dihidro-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



La nitración para formar el compuesto **146** se consiguió siguiendo un procedimiento³ de la bibliografía. A una solución agitada de **145** (0.75 g, 0.005 mols) en HNO₃ (1.42 d, 6 mL) y H₂SO₄ concentrado (12 mL) se la calentó a 100° C durante 2 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó al vacío para dar un sólido amarillo (0.5 g, 52% de rendimiento). m.p. 291-296 °C, HPLC (86% pureza, tiempo de retención 0.872 min.-método F), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.69 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 3.1 (s, 3H).

Compuesto 147

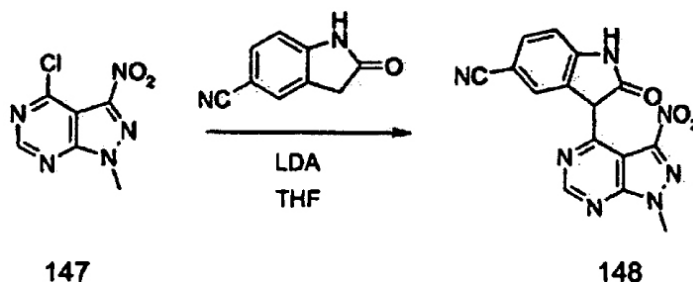
4-Cloro-1-metil-3-nitro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina



Siguiendo el procedimiento para la preparación del compuesto **25**, el compuesto **146** (0.25 g, 1.28 mmol) se trató con oxiclورو de fósforo (10 mL) y N,N-dimetilanilina (1 mL). La concentración del éter proporcionó 0.270 g (98%) de un sólido rojo que se usó sin purificación adicional. MS(ES⁺ calculado - 213.58; encontrado - 214.20 M+H) HPLC (85%) pureza, tiempo de retención 4.700 minutos-(Método D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 4.21 (s, 3H).

Compuesto 148

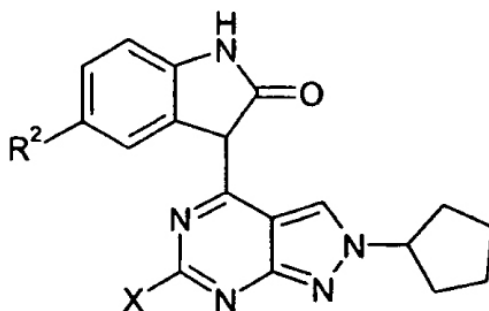
3-(1-Metil-3-nitro-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Utilizando el mismo procedimiento que para la preparación del Compuesto 29, el Compuesto 148 se preparó con algunas modificaciones. A 5-cianooxindol (0.192 g, 1.21 mmol) en THF anhidro (10 mL) bajo nitrógeno a -78° C se le añadió diisopropilamina de litio (Acros, 1.22 mL de una solución 2.0M en THF/heptano, 2.43 mmol). La solución se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió gota a gota una solución de compuesto **147** (0.27 g, 1.29 mmol). Después de que se completara la adición el baño de enfriamiento externo se retiró y se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción estaba completada. La reacción se extinguió por la adición de una pequeña cantidad de una solución de cloruro de amonio saturado y se concentró. Se añadieron diclorometano (5 mL) y agua (5 mL) y se filtró el sólido no disuelto. El sólido se lavó con diclorometano mínimo, ya que se observó ligera solubilidad del producto. Se obtuvo un sólido rojo (0.285 g, 70%) y se usó sin purificación adicional: mp>300 C (dec); MS (ES⁺ calculado - 335.28; encontrado - 336.16 M+H). HPLC (84%) pureza; tiempo de retención 4.491 minutos-Método D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H) 6.99 (d, J= 6.24 Hz), 4.03 (s, 1H), 4.00 (s, 3H). HPLC Método E: 10-100% Acetonitrilo durante 7 minutos. Pureza HPLC determinada a 290 nm.

Los siguientes Ejemplos 149-168 en la Tabla 2 se prepararon de acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente incluyendo el procedimiento general para la preparación de los compuestos de Fórmula XI, divulgados en la presente, y usando métodos conocidos generalmente por alguien experto en la materia.

Tabla 2



Ejemplo	R ²	X
149	-CN	/-NHCH ₂ CH=CH ₂
150	-CN	/-NHCH(CH ₃) ₂
151	-CN	/-NH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₃
152	H	/-Cl
153	-CF ₃	/-Cl
154	H	/-NHCH ₃
155	H	/-NH(CH ₂) ₂ -3-piridilo
156	H	/-NHCH ₂ -3-piridilo
157	H	/-NH(CH ₂) ₃ -N-morfolina
158	H	/-NH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₃
159	-CF ₃	/-NHCH ₃
160	-CF ₃	/-NH(CH ₂) ₂ -3-piridilo
161	-CF ₃	/-NHCH ₂ -3-piridilo
162	-CF ₃	/-NH(CH ₂) ₃ -N-morfolina
163	-CF ₃	/-NH(CH ₂) ₂ NHCOCH ₃
164	-CN	/-O(CH ₂) ₂ -3-piridilo
165	-CN	/-NHCH ₂ CH(CH ₃) ₂
166	-CN	/-NHCH ₂ CH ₃
167	-CN	/-N(CH ₂ CH ₂ OCH ₃) ₂
168	-CN	/-N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂

Ejemplo 149

3-(6-Alilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Se calentaron a 130° C durante 3 h, una mezcla de compuesto **113** (50 mg, 0.13 mmol), en alilamina (0.99 mL, 1.3 mmol) y 2-metoxietanol (5 mL). La reacción se concentró, se trató con metanol, y se filtró. El sólido se lavó con metanol y éter etílico para dar 32 mg (61%) del producto deseado. Ejemplo **149**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (bs, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.0-5.3 (m, 2H), 4.8 (m, 2H), 4.2 (s, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 400 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.212 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 150

3-(2-ciclopentil-6-isopropilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Ejemplo **150** se hizo de una manera similar al Ejemplo **149** usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (bs, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.2 (m, 1H), 1.6-2.2 (m, 8H), 1.3 (d, 6H); MS (m/e) 402 (M + 1); HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 4.227 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 151

3-(6-(2-acetilamino-etilamino)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Ejemplo **151** se hizo de una manera similar al Ejemplo **149** usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (bs, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (bs, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.3 (d, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 3H), 1.6-2.2 (m, 11H); MS (m/e) 445 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.538 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 152

3-(6-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución de Oxindol (260 mg, 1.95 mmol) y THF (5 mL) en un matraz de 125 mL a -78° C se le añadió 2M LDA en THF/Heptano (1.95 mL, 3.9 mmol). Después de que la reacción se agitase durante 30 minutos, se añadió una solución de compuesto **112** (500 mg, 1.95 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se continuó durante 15 minutos a -78° C. Después, se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se extinguió con agua (2 mL) y se concentró. El sólido se volvió a disolver en metanol y se concentró en gel de sílice. El gel de sílice se colocó en una columna saturada con cloruro de metileno. Se eluyó el compuesto con un gradiente de cloruro de metileno al 2% metanol/cloruro de metileno. Se concentraron las fracciones más puras, se trataron con éter etílico, y se filtraron para dar 530 mg (77%) del producto deseado. Ejemplo **152**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.0-11.2 (bs, 1H), 9.0-9.2 (bs, 1H), 7.7-7.9 (bs, 1H), 6.8-7.2 (m, 4H), 4.8-5.2 (bs, 1H), 1.6-2.3 (m, 8H); MS (m/e) 354 (M + 1); HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 5.206 minutos - Método C; mp 270-273°C.

Ejemplo 153

3-(6-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una solución de 5-Trifluorometiloxindol (390 mg, 1.95 mmol) y THF (5 mL) en un matraz de 125 mL a -78° C se le añadió 2M LDA en THF/Heptano (1.95 mL, 3.9 mmol). Después de que la reacción se agitase durante 30 minutos, se añadió una solución de compuesto **112** (500 mg, 1.95 mmol) en THF (5 mL) y la reacción se continuó durante 15 minutos a -78° C. Después, se dejó que la reacción llegara a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se extinguió con agua (2 mL) y se concentró. El sólido se volvió a disolver en metanol y se concentró en gel de sílice. El gel de sílice se colocó en una columna saturada con cloruro de metileno. Se eluyó el compuesto con un gradiente de cloruro de metileno al 2% metanol/cloruro de metileno. Se concentraron las fracciones más puras, se trataron con éter etílico, y se filtraron para dar 517 mg (63%) del producto deseado. Ejemplo **153**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.7 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.5 (bs, 1H), 7.3 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 4.9-5.0 (m, 1H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 422 (M + 1); HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 5.979 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 154

3-(2-ciclopentil-6-metilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de Compuesto **152** (40 mg, 0.11 mmol), 2M Metilamina en THF (0.55 mL, 1.1 mmol) y 2-metoxietanol (2mL) se calentó a 130° C durante la noche. La reacción se concentró, se trató con metanol, y se filtró. El sólido se lavó con metanol y éter etílico para dar 23 mg (61%) del producto deseado. Ejemplo **154**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (s, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 3.0

(m, 1H), 2.8 (s, 3H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 349 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.632 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 155

3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 155 se preparó de manera similar al Ejemplo 154 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.4-8.6 (m, 2H), 7.6-7.8 (m, 2H), 7.2-7.5 (m, 1H), 6.9-7.1 (m, 2H), 6.8 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 2.8-3.0 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 440 (M + 1); HPLC (90%) pureza, tiempo de retención 3.376 minutos - Método C; mp 258-260°C.

Ejemplo 156

3-{2-ciclopentil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 156 se preparó de manera similar al Ejemplo 154 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.4 (m, 1H), 8.3 (m, 1H), 7.7-7.8 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (d, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 426 (M + 1); HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 3.476 minutos - Método C; mp 216-218°C.

Ejemplo 157

3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 157 se preparó de manera similar al Ejemplo 154 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 3.5 (m, 1H), 2.4 (m, 6H), 1.6-2.2 (m, 12H); MS (m/e) 462 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.457 minutos - Método C; mp 242-245°C.

Ejemplo 158

3-(2-ciclopentil-6-(2-acetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 158 se preparó de manera similar al Ejemplo 154 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.7-8.0 (m, 3H), 6.8-7.0 (m, 2H), 5.0 (m, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.0 (s, 3H), 1.6-2.2 (m, 12H); MS (m/e) 420 (M + 1); HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 3.558 minutos - Método C; mp 238-240°C.

Ejemplo 159

3-(2-ciclopentil-6-metilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla de Compuesto 153 (40 mg, 0.095 mmol), 2M Metilamina en THF (0.55 mL, 0.95 mmol) y 2-metoxietanol (2 mL) se calentó a 130° C durante la noche. La reacción se concentró, se trató con metanol, y se filtró. El sólido se lavó con metanol y éter etílico para dar 25 mg (63%) del producto deseado. Ejemplo 159: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 3.0 (d, 3H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 417 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.444 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 160

El Ejemplo 160 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.4 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.4-8.6 (m, 3H), 7.7 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.8 (m, 2H), 2.9 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 508 (M + 1); HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 3.989 minutos - Método C; mp 278-280°C.

Ejemplo 161

3-{2-ciclopentil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 161 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (s, 1H), 10.3 (s, 1H),

9.5 (s, 1H), 8.7 (m, 2H), 8.5 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2. (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (m, 3H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 494 (M + 1); HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 4.041 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 162

3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 162 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.4 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.9 (m, 1H), 3.6 (m, 4H), 2.4 (m, 6H), 1.6-2.2 (m, 12H); MS (m/e) 530 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.041 minutos - Método C; mp 288-291°C.

Ejemplo 163

3-(2-ciclopentil-6-(2-acetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 163 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.5 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.0 (m, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 11H); MS (m/e) 488 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.314 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 164

3-(2-ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Ejemplo 164 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: m.p. 302-304°C; MS (ES⁺calculado: 465.52; encontrado: 466.03 M+H). HPLC (98.5% pureza, tiempo de retención 9.067 minutos - Método B); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.90 (d, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.27 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.86 (br s, 1H), 3.84 (t, 2H), 3.34 (m, 1H), 3.15 (t, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.72 (m, 2H).

Ejemplo 165

3-(2-ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Ejemplo 165 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: m.p. 297-298.5°C; MS (ES⁺calculado: 415.50; encontrado: 416.27 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 11.175 minutos - Método B); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.43 (br s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.32 (m, 3H), 2.13 (m, 2H), 1.97 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.00 (d, 6H).

Ejemplo 166

3-(2-ciclopentil-6-etilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Ejemplo 166 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: m.p. 373°C (dec.); MS (ES⁺calculado: 387.45; encontrado: 388.22 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.721 minutos - Método B); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.59 (s, 1H), 10.37 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.27 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.28 (t, 3H).

Ejemplo 167

3-{6-[bis-(2-metoxietil)amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

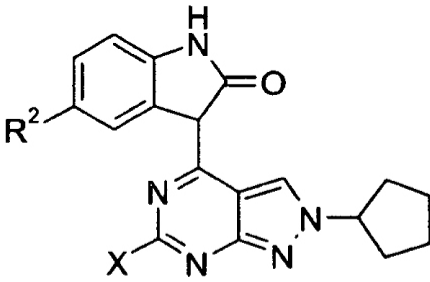
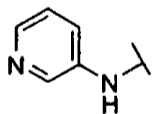
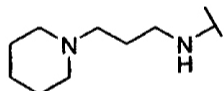
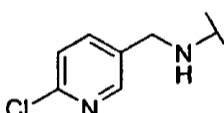
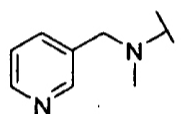
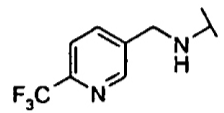
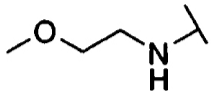
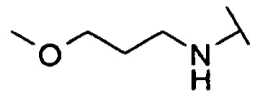
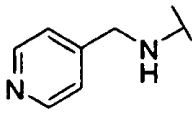
El Ejemplo 167 se preparó de manera similar al Ejemplo 153 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: m.p. 248.5-249°C; MS (ES⁺calculado: 475.55; encontrado: 476.29 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 11.720 minutos - Método B); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 6.87 (d, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.65 (m, 4H), 3.61 (m, 1H), 3.32 (s, 6H), 2.16 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.70 (m, 2H).

Ejemplo 168

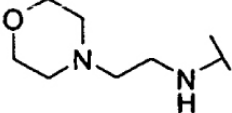
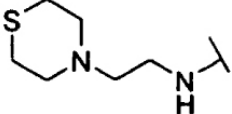
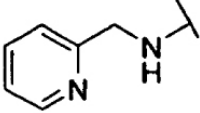
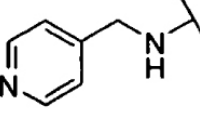
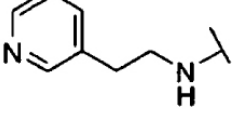
3-{6-[bis(2-hidroxietil)amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Ejemplo **168** se preparó de manera similar al Ejemplo **153** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Datos experimentales: m.p. 243-243.5°C; MS (ES⁺ calculado: 447.50; encontrado: 448.23 M+H). HPLC (95% pureza, tiempo de retención 9.084 minutos - Método B); ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.56 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.28 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 5.07 (br s, 2H), 4.84 (m, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.70 (m, 1H), 1.97 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

Los siguientes Ejemplos 169-182 en la Tabla 3 se prepararon de acuerdo con procedimientos divulgados en la presente usando materiales de partida apropiados e incluyendo métodos conocidos generalmente por alguien experto en la técnica.

		
Ejemplo	R ²	X
169	CN	
170	CN	
171	CN	
172	CN	
173	CN	
174	CN	
175	CN	
176	CN	

(continuada)

Ejemplo	R ²	X
177	CN	
178	CN	
179	Br	
180	Br	
181	Br	
182	Br	Cl

Ejemplo 169

3-[2-Ciclopentil-6-(piridin-3-ilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-yl]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.31 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.32 (m, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.49 (m, 1H), 7.94-7.80 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 1H), 6.8-6.81 (m, 3H), 4.97 (m, 1H), 2.22-1.69 (m, 8H); MS (m/e) 437 (M + 1).

Ejemplo 170

3-[2-Ciclopentil-6-(3-piperidin-1-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.08 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 2.15-1.38 (m, 17H); MS (m/e) 485 (M + 1).

Ejemplo 171

3-{6-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.92 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.88 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 4.82-4.74 (m, 3H), 2.14-1.66 (m, 9H); MS (m/e) 485 (M + 1).

Ejemplo 172

3-[2-Ciclopentil-6-(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.82 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 4.88 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.17-1.68 (m, 8H); MS (m/e) 465 (M + 1).

5 Ejemplo 173

3-{2-Ciclopentil-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.95 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.88 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.84 (m, 1H), 2.17-1.69 (m, 8H); MS (m/e) 519 (M + 1).

15 Ejemplo 174

3-[2-Ciclopentil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

20 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.53 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.65-3.51 (m, 4H), 3.33 (s, 3H), 2.17-1.67 (m, 9H); MS (m/e) 418 (M + 1).

Ejemplo 175

3-[2-Ciclopentil-6-(3-metoxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

25 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.14-1.60 (m, 10H); MS (m/e) 432 (M + 1).

Ejemplo 176

3-{2-Ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

30 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.27 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.48 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.94 (s, 1H), 2.14-1.66 (m, 8H); MS (m/e) 451 (M + 1).

35 Ejemplo 177

3-[2-Ciclopentil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

40 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.59 (m, 2H), 3.31 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.53 (m, 2H), 2.16-1.67 (m, 8H); MS (m/e) 473 (M + 1).

Ejemplo 178

45 3-[2-Ciclopentil-6-(2-tiomorfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

50 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 2.85-2.55 (m, 12H), 2.16-1.67 (m, 8H); MS (m/e) 489 (M + 1).

Ejemplo 179

5-Bromo-3-{2-ciclopentil-6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona

55 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.82 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.85 (m, 2H), 4.80 (m, 1H), 2.15-1.67 (m, 8H); MS (m/e) 504 (M).

Ejemplo 180

60 5-Bromo-3-{2-ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona

65 Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.39 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.77 (m, 3H), 2.15-1.66 (m, 9H); MS (m/e) 504 (M).

Ejemplo 181

5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.37 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.62-8.42 (m, 3H), 7.72 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.16-1.68 (m, 8H); MS (m/e) 518 (M).

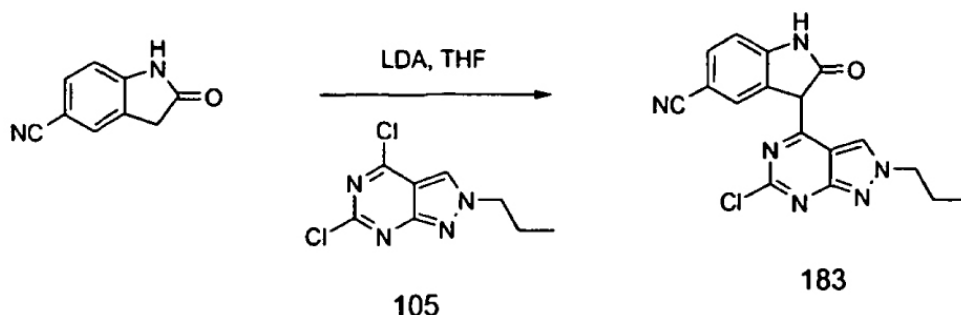
Ejemplo 182

5-Bromo-3-(6-cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.48 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 2.20-1.20 (m, 9H); MS (m/e) 433 (M + 1).

Ejemplo 183

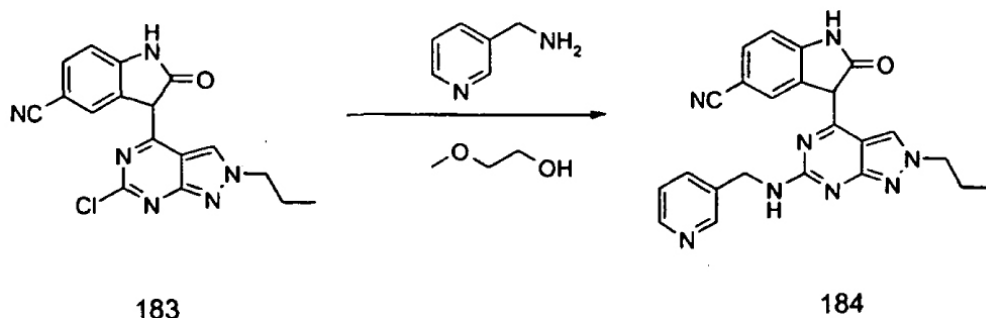
3-(6-Cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



A una solución en agitación de 5-cianooxindol (103 mg, 0.649 mmol) y THF anhidro (5 mL) en un matraz de 15 mL a -78°C se le añadió LDA (649 μL , 1.3 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 min antes de añadir el compuesto **105** (150 mg, 0.649 mmol) como un sólido. Siguiendo a 15 min adicionales a -78°C , se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 5 h adicionales. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad, se recogió en MeOH y se concentró en gel de sílice y se bombeó en seco antes de someterla a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-10% metanol: diclorometano) para proporcionar 115 mg (50%) de un sólido amarillo después de la tritución en MeOH. Ejemplo **183**: mp $>300^\circ\text{C}$; MS (ES^+ calculado: 352.79; encontrado: 353.29 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 11.253 minutos - Método D); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.9 (br s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.41 (bs, 1H), 7.46 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 4.30 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H), 1.88 (q, $J = 3\text{ Hz}$, 2H), 0.87 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H).

Ejemplo 184

2-Oxo-3-[2-propil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

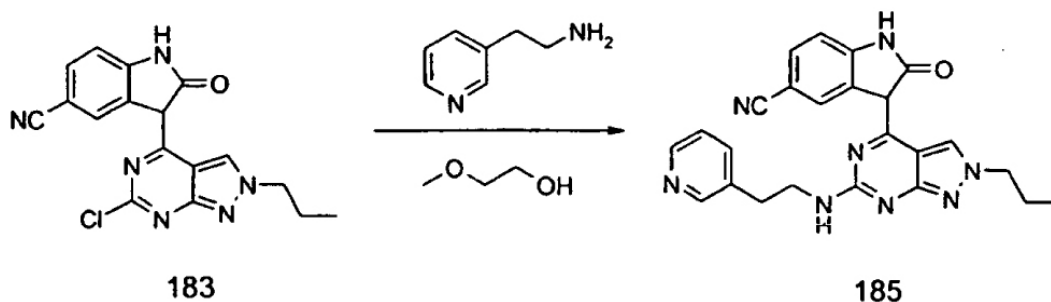


El Ejemplo **183** (25 mg, 0.071 mmol) y 3-(aminometil)piridina (71.8 μL , 0.71 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130°C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituyó en 3:1 éter/MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 23 mg (76%) de un sólido amarillo oscuro. Ejemplo **184**: mp $291-295^\circ\text{C}$; MS (ES^+ calculado: 424.47; encontrado: 425.21 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 8.438 minutos - Método D); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.8 (br

s, 1H), 10.39 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.37 (dd, $J = 5$ Hz, $J = 3$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.79 (s 2H), 4.16 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.09 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 0.86 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Ejemplo 185

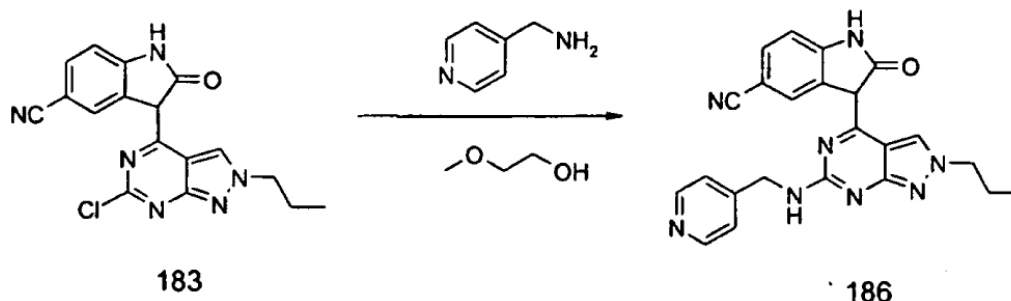
2-Oxo-3-[2-propil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, el Ejemplo 183 (25 mg, 0.071 mmol) y 3-(aminoetil) piridina (86.7 mg, 0.71 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130° C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituró en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 15 mg (48%) de un sólido amarillo. Ejemplo 185: mp 302-305°C; MS (ES^+ calculado: 438.50; encontrado: 439.20 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 2.996 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.2 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.01 (m 2H), 1.84 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Ejemplo 186

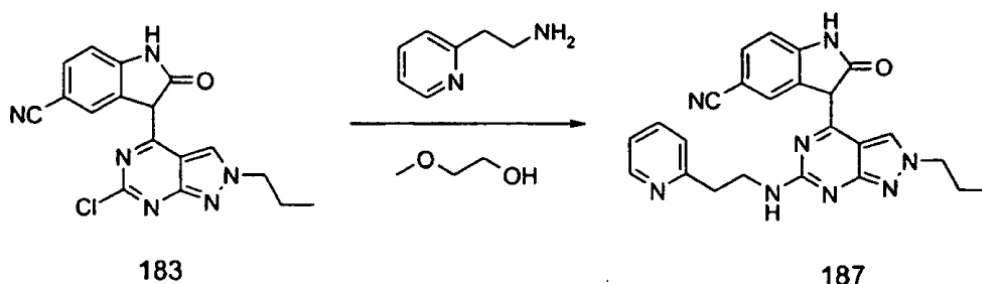
2-Oxo-3-[2-propil-6-[(piridina-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, el Ejemplo 183 (25 mg, 0.071 mmol) y 3-(aminoetil) piridina (71.8 μ g, 0.71 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130° C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituró en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 24 mg (79%) de un sólido amarillo. Ejemplo 186: mp 299-302°C; MS (ES^+ calculado: 424.47; encontrado: 425.20 M+H). HPLC (92%) pureza, tiempo de retención 2.90 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 10.38 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 8.33 (br s, 1H), 7.40 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.16 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.17 (s, $J = 5$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.87 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

Ejemplo 187

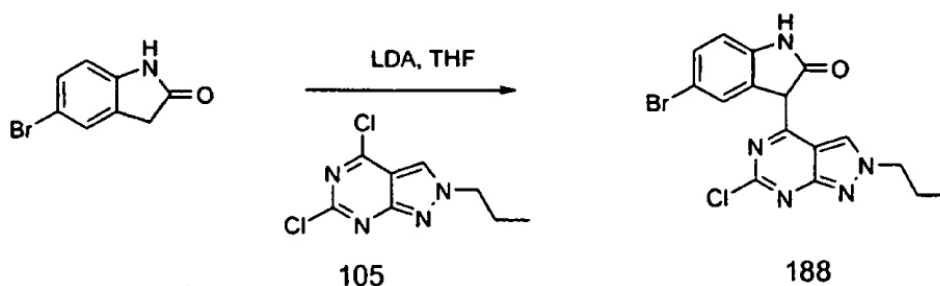
2-Oxo-3-[2-propil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, el Ejemplo 183 (25 mg, 0.071 mmol) y 3-(aminoetil)piridina (84.5 μ L, 0.71 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130° C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituro en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 23 mg (74%) de un sólido amarillo. Ejemplo 187: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 438.50; encontrado: 439.22 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 3.040 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.55 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8, 1H), 7.25 (m, 3H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.90 (br s, 2H), 3.16 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 188

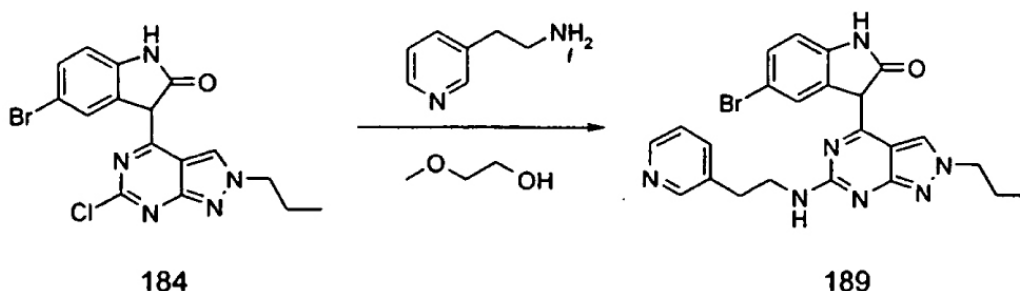
5-Bromo-3-(6-cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



A una solución en agitación de 5-bromooxindol (229 mg, 1.08 mmol) y THF anhidro (10 mL) en un matraz de 25 mL a -78° C se le añadió LDA (1.08 mL, 2.16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 min antes de añadir el sustrato 105 (250 mg, 1.08 mmol) como un sólido. Siguiendo a 15 min adicionales a -78° C, se permitió que la reacción se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche (la reacción puede haberse completado después de 2 h). La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad, se recogió en MeOH y se concentró en gel de sílice y se bombeó al vacío antes de someterla a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-2-3% metanol: diclorometano) para proporcionar 210 mg (48%) de un sólido amarillo que se precipitó en los tubos de la reacción y se trituro en MeOH. Ejemplo 188: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 406.67; encontrado: 407.87 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 12.31 minutos - Método D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.5 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 1.86 (q, J = 3 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ejemplo 189

5-Bromo-3-[2-propil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

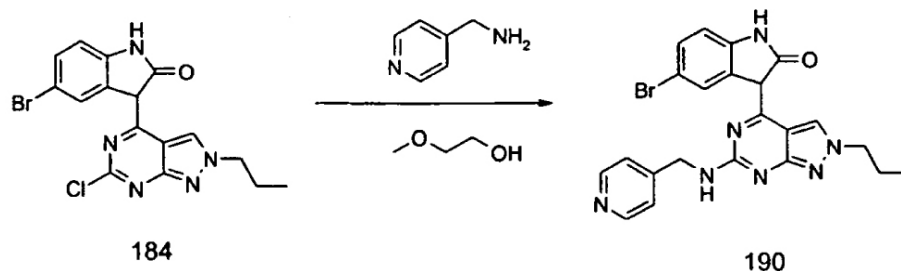


Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, el Ejemplo 188 (25 mg, 0.0614 mmol) y 3-(aminoetil)piridina (75 mg, 0.614 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130° C en un bloque de

aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituró en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 15 mg (50%) de un sólido amarillo. Ejemplo **189**: mp 294-297°C; MS (ES⁺ calculado: 492.38; encontrado: 492.50 M+H). HPLC (80%) pureza, tiempo de retención 3.437 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3 (br s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.65 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.67 (d, J = 8 Hz) 4.14 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.38 (m), 3.03 (m 2H), 1.84 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 190

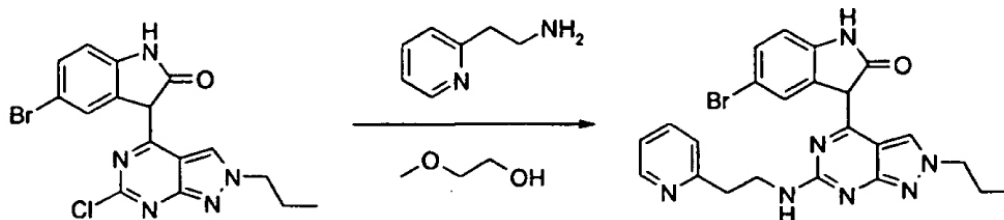
5-Bromo-3-[2-propil-6-[(piridina-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **184**, el Ejemplo **188** (25 mg, 0.0614mmol) y 3-(aminoetil) piridina (62 µg, 0.614 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130° C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituró en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 4 mg (14%) de un sólido amarillo. Ejemplo **190**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 478.36; encontrado: 478.61 M+H). HPLC (74%) pureza, tiempo de retención 3.461 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69 (br s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.50 (d, J = 6 Hz), 8.24 (s, 1H), 7.42 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.14 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 191

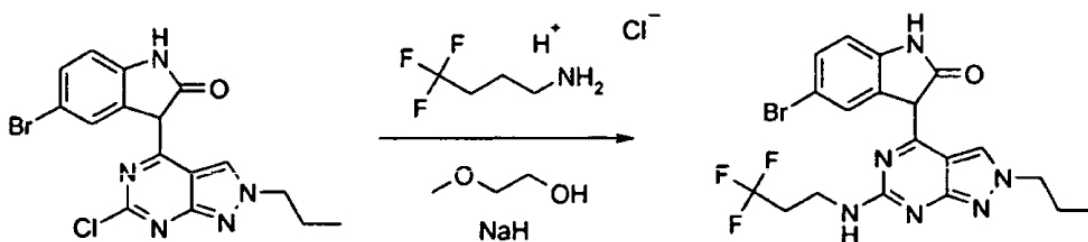
5-Bromo-3-[2-propil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **184**, el Ejemplo **188** (25 mg, 0.0614mmol) y 2-(aminoetil) piridina (73 µL, 0.614 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol durante la noche a 130° C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituró en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 14 mg (46%) de un sólido amarillo. Ejemplo **191**: mp 283-291°C; MS (ES⁺ calculado: 492.38; encontrado: 492.41 M+H). HPLC (86%) pureza, tiempo de retención 3.60 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (br s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.55 (d, 2H), 7.75 (m, 1H) 7.37 (d, J = 8, 1H), 7.26 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.67 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.91 (br s, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 192

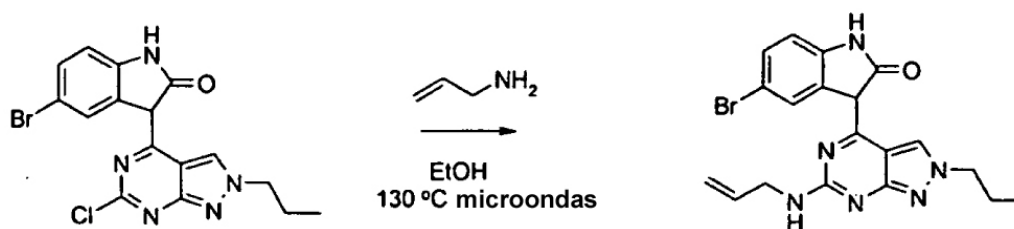
5-Bromo-3-[2-propil-6-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **188** (25 mg, 0.0614 mmol) e hidrocloreto de 3,3,3-trifluoro-*n*-propilamina (89 mg, 0.614 mmol) se agitaron en 1 mL de metoxietanol antes de añadir NaH (19.6 mg, 0.491 mmol) y se calentó durante la noche a 130° C en un bloque de aluminio. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad y se trituró en una pequeña cantidad de MeOH. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 24 mg (81%) de un sólido amarillo. Ejemplo **192**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 483.29; encontrado: 483.61 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.915 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.53 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.01 (d, 2H) 6.67 (d, 1H), 4.14 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.76 (br s, 2H), 2.70 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 193

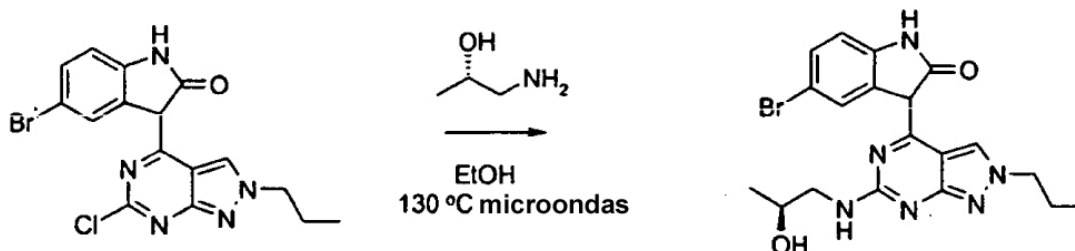
3-(6-Alilamino-2-propil-2H-pirazol[3,4-dipirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo **188** (34 mg, 0.0835 mmol) y alilamina (62.7 µL, 0.835 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 30 mg (84%) de un sólido amarillo brillante. Ejemplo **193**: mp 322-326°C; MS (ES⁺ calculado: 427.31; encontrado: 428.3 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 4.223 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.66 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.30 (d, 1H), 5.15 (d, 1H) 4.13 (s, 4H), 1.83 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 194

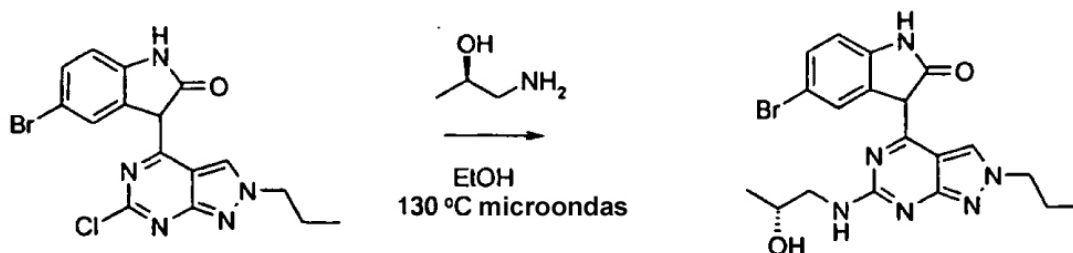
5-Bromo-3-[6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **184**, se calentaron el Ejemplo **188** (30 mg, 0.0737 mmol) y (S)-(+)-1-amino-2-propanol (58 µL, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 32 mg (97%) de un sólido amarillo brillante. Ejemplo **194**: mp 322-326°C; MS (ES⁺ calculado: 445.32; encontrado: 445.65 M+H). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 3.735 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.68 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.13 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H) 3.23 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 1.10 (d, *J* = 6 Hz, 1H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 195

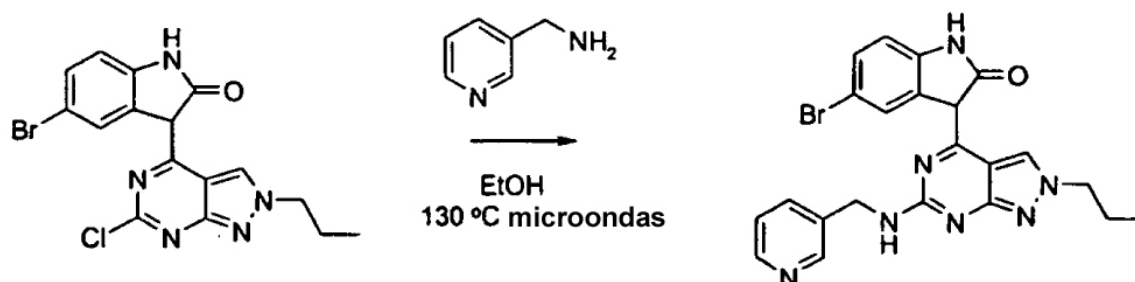
5-Bromo-3-[6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (30 mg, 0.0737 mmol) y (R)-(-)-1-amino-2-propanol (58 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 27 mg (82%) de un sólido amarillo. Ejemplo 195: mp 310°C (dec); MS (ES^+ calculado: 445.32; encontrado: 445.66 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 3.741 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.68 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.13 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.65 (br s, 1H), 3.23 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.22 (d, J = 6 Hz, 2H), 1.10 (d, J = 6 Hz, 1H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 196

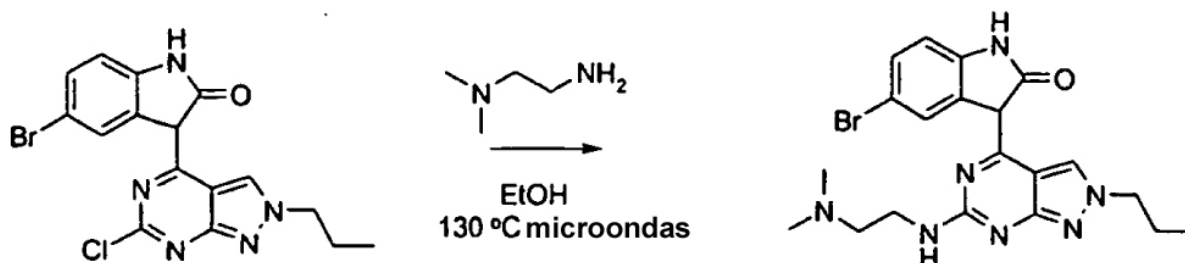
5-Bromo-3- [2-propil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se agitaron el Ejemplo 188 (30 mg, 0.0737 mmol) y 3-(aminoetil) piridina (74.6 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 15 mg (43%) de un sólido amarillo. Ejemplo 196: mp 277-281°C; MS (ES^+ calculado: 478.36; encontrado: 478.54 M+H). HPLC (92%) pureza, tiempo de retención 3.490 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.78 (d, 2H), 4.14 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 197

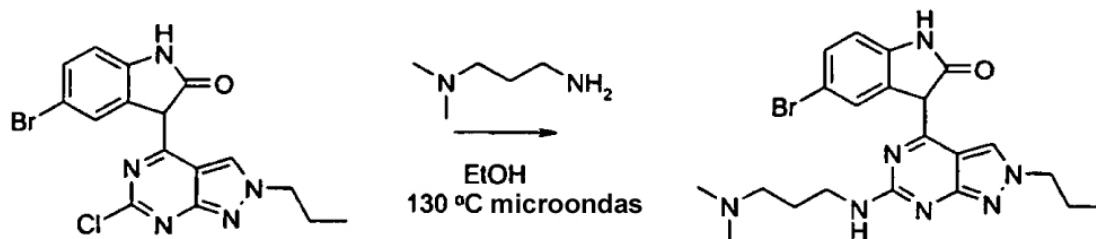
5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (30 mg, 0.0737 mmol) y N,N-dimetilaminoetilamina (65 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 16 mg (47%) de un sólido amarillo. Ejemplo 197: mp 270-274°C; MS (ES^+ calculado: 458.36; encontrado: 458.69 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 3.534 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.85 (br s, 1H), 6.66 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.58 (br d, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.83 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 198

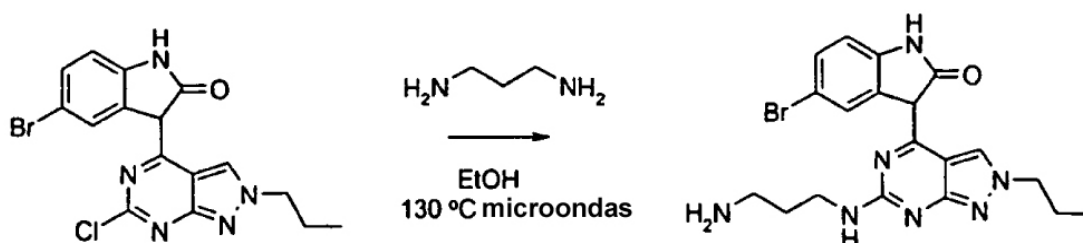
5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (30 mg, 0.0737 mmol) y N,N-dimetilaminopropilamina (93 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 25 mg (79%) de un sólido amarillo. Ejemplo 198: mp 286-290°C; MS (ES⁺ calculado: 472.39; encontrado: 472.62 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 3.464 minutos - Método C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.92 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.97 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.49 (br d, 1H), 2.24 (s, 6H), 1.83 (m, 4H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 199

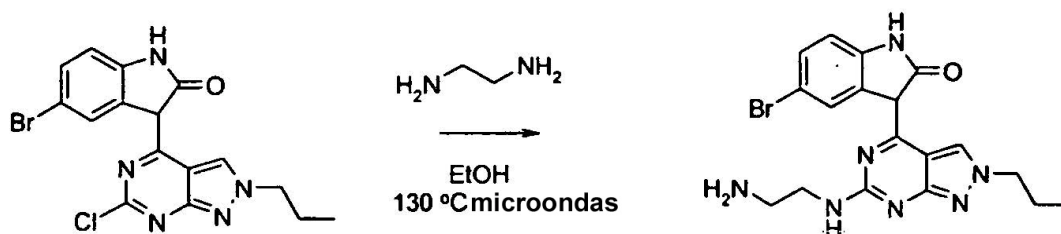
3-[6-(3-Amino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (40 mg, 0.0983 mmol) y 1,3-propanodiamina (83 μ L, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 33 mg (76%) de un sólido amarillo. Ejemplo 199: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 444.34; encontrado: 444.61 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 3.297 minutos - Método C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.50 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 6.77 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.35 (br s, 1H), 4.07 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.84 (m, 1H), 1.83 (m, 4H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 200

3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona

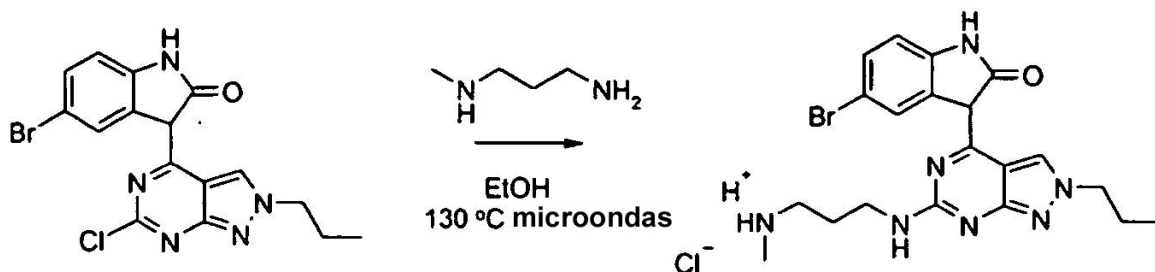


Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (40 mg, 0.0983 mmol) y 1,3-etanodiamina (65.7 μ L, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 28 mg (66%) de un sólido amarillo. Ejemplo 200: mp 272-276°C; MS (ES⁺ calculado: 430.31; encontrado: 430.70 M+H). HPLC (87%) pureza, tiempo de retención 3.383 minutos - Método C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H),

9.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.45 (br s), 6.80 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H) 4.09 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 1.83 (m, 4H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 201

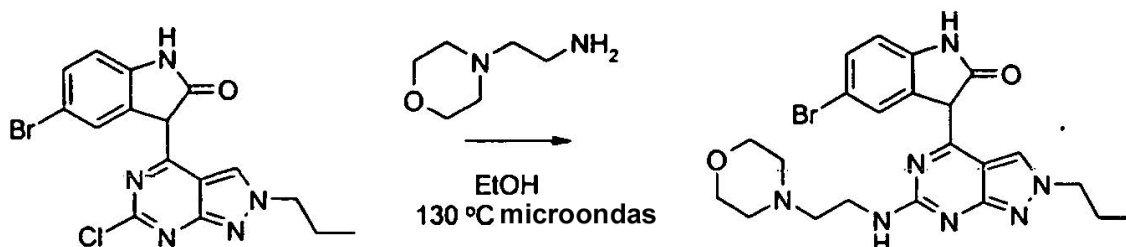
Hidrocloreto de 5-Bromo-3-[6-(3-metilamino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (50 mg, 0.123 mmol) y ácido t-butil éster N-(3-aminopropil)-N-metil carbámico (231 mg, 1.23 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco antes de agitarlo en 5 mL de 4N HCl/dioxano durante 1 h a RT. La mezcla de la reacción se bombeó al vacío, se trituró en éter y se filtró para proporcionar 39 mg (64%) de un sólido amarillo. Ejemplo 201: mp 271-273°C; MS (ES^+ calculado: 458.61; encontrado: 459.4 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 3.406 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 202

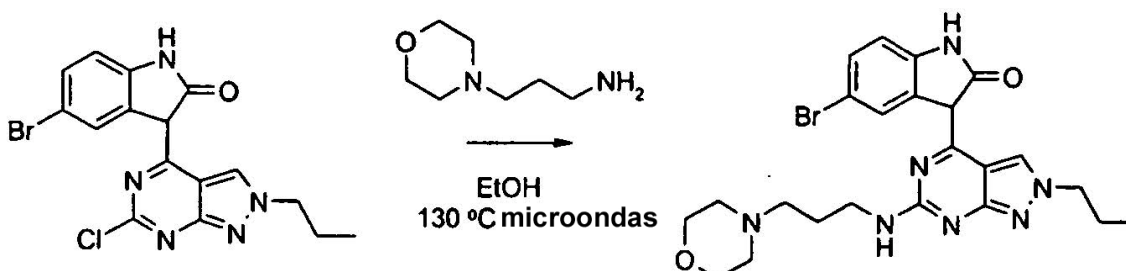
5-Bromo-3-[6-(2-morfolin-4-yl-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (30mg, 0.0737 mmol) y N-(2-aminoetil) morfolina (96.7 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 30 mg (81%) de un sólido amarillo. Ejemplo 202: mp 299-303°C; MS (ES^+ calculado: 500.40; encontrado: 500.60 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 3.739 minutos - Método C); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 4.13 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.64 (m, 8H), 2.65 (t, 2H), 1.83 (m, 4H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 203

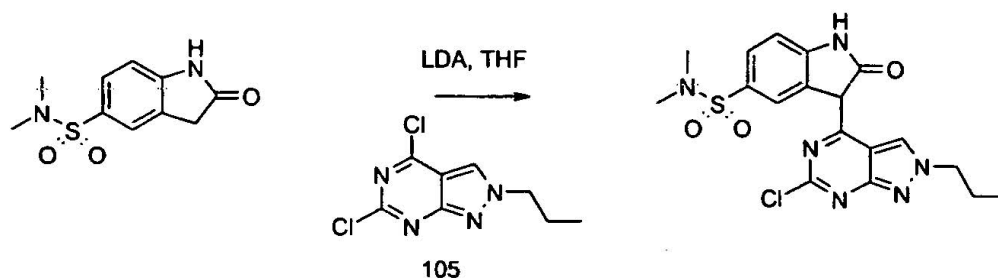
5-Bromo-3-[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (30mg, 0.0737 mmol) y N-(3-aminopropil) morfolina (107 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 30 mg (95%) de un sólido amarillo. Ejemplo 203: mp 298-303°C; MS (ES⁺ calculado: 514.43; encontrado: 514.51 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 3.569 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.47 (br s, 1H) 4.09 (m, 2H), 3.50 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 0.86 (m, 3H).

Ejemplo 204

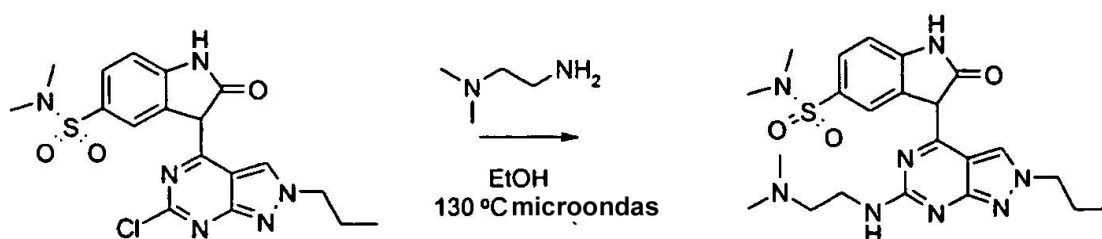
Dimetilamida de ácido 3-(6-Cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico



A una solución en agitación de 5-dimetilsulfonamidaoxindol (208 mg, 0.866 mmol) y THF anhidro (7.5 mL) en un frasco de 15 mL a -78° C se le añadió LDA (0.866 ml, 1.732 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir el sustrato 105 (200 mg, 0.866 mmol) como un sólido. Después de 15 min adicionales a -78° C, se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante el fin de semana (la reacción puede haberse completado después de 2 h). La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad, recogida en MeOH y se concentró en gel de sílice y se bombeó al vacío antes de someterla a cromatografía flash en gel de sílice (elución en gradiente: 1-5% metanol: diclorometano) para proporcionar 196 mg (52%) de un sólido amarillo que se precipitó en los tubos de reacción y se trituró en éter. Ejemplo 204: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 434.91; encontrado: 435.42 M+H). HPLC (83%) pureza, tiempo de retención 4.24 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.73 (br s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 3 Hz, 2H), 2.62 (s, 6H) 1.86 (q, J = 3 Hz, 2H), 0.87 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ejemplo 205

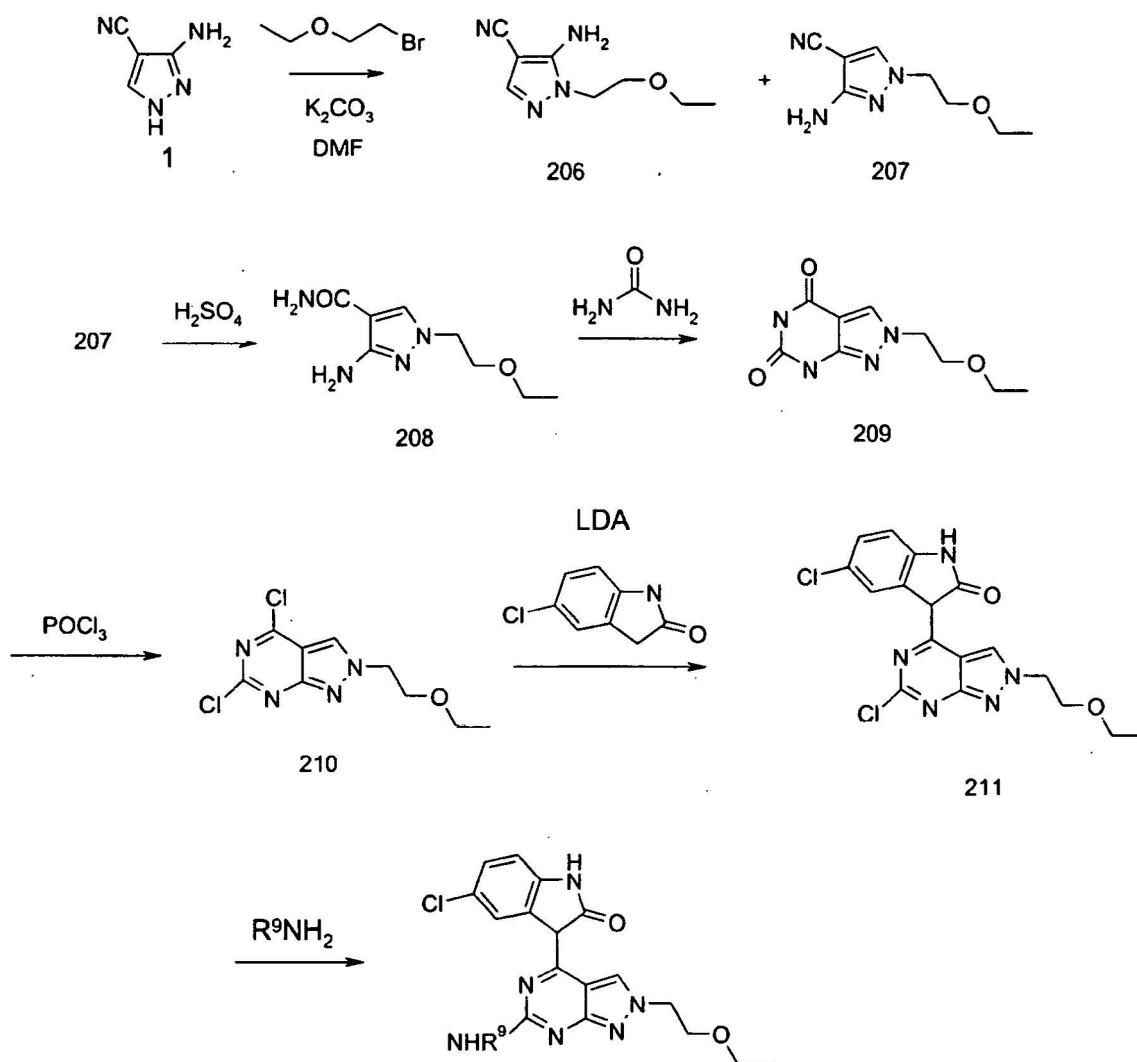
Dimetilamida de ácido 3-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo 184, se calentaron el Ejemplo 188 (50mg, 0.115 mmol) y N,N-dimetilaminoetilamina (101 mg, 1.157 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 min. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 39 mg (70%) de un sólido amarillo. Ejemplo 205: mp 259-263°C; MS (ES⁺ calculado: 486.60; encontrado: 487.30 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 2.972 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.15 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.20 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.58 (br s, 2H), 2.77 (t, 1H) 2.57 (s, 9H), 2.22 (s, 6H), 2.16 (s, 2H), 1.83 (m, 2H), 0.86 (m, 3H).

El esquema 4 divulga un procedimiento general para la preparación de compuestos de la invención donde R⁶ es un grupo alcoxilquilo y R² es cloro.

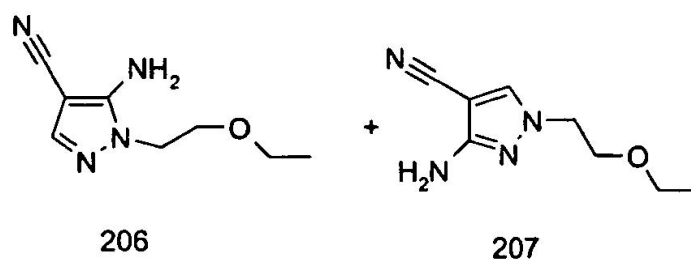
Esquema 4



Compuesto 206 y 207

5-Amino-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

3-Amino-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

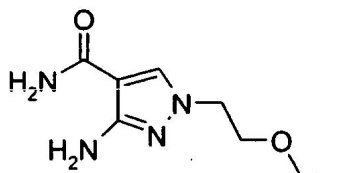


Se combinaron 3-amino-4-cianopirazol **1** (3.24 g, 30.0 mmol), 2-bromoetoxietiléter (6.12 g, 40.0 mmol), u carbonato potásico (5.53 g, 40.0 mmol) en 20 mL de N,N-dimetilformamida anhidro y se calentaron bajo argón a 80° c durante la noche. Los sólidos se retiraron por filtración y el licor madre se concentró para proporcionar después de la cromatografía en sílice (elución en gradiente 2:1 a 0:1 éter de petróleo: acetato de etilo) dos productos: KA -un sólido blanco de RF más alto (2.08 g, 39%) y KB - un sólido amarillo pálido de RF más bajo (2.21 g, 41%).

Compuesto **206**: mp 130-132°C; MS (ES⁺ calculado: 180.21; encontrado: 181.16 M+H). HPLC (92% pureza, tiempo de retención 6.533 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 7.53 (s, 1H), 6.48 (s, 2H), 4.03 (t, J=6Hz, 2H), 3.62 (t, J=6Hz, 2H), 3.42 (q, J=7Hz, 2H), 1.06 (t, J=7Hz, 3H). Compuesto **207**: mp 65-67°C; MS (ES⁺ calculado: 180.21; encontrado: 181.16 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 5.277 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 8.04 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.00 (t, J=6Hz, 2H), 3.64 (t, J=6Hz, 2H), 3.41 (q, J=7Hz, 2H), 1.06 (t, J=7Hz, 3H).

Compuesto 208

Amida de ácido 3-Amino-1-(2-etoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico

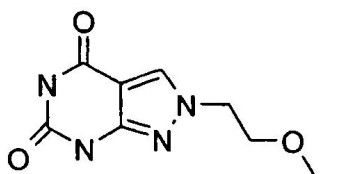


208

El compuesto **207** (2.39 g, 13.3 mmol) se añadió en una porción a 3 mL de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se agitó durante dos horas momento en el que la mezcla se había vuelto homogénea. La solución de ácido sulfúrico se añadió gota a gota (violento) a 30 mL de solución de hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se agitó bajo una corriente de aire hasta la sequedad más de 72 horas. Se añadieron varios mililitros de agua y se recogió un sólido marrón claro por filtración. El sólido se secó al vacío para proporcionar 1.977 g (75%). Compuesto **208**: MS (ES⁺ calculado: 198.23; encontrado: 199.80 M+H). HPLC (73% pureza, tiempo de retención 2.944 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 7.87 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.67 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.96 (t, J=5Hz, 2H), 3.64 (t, J=5Hz, 2H), 3.39 (q, J=7Hz, 2H), 1.07 (t, J=7Hz, 3H).

Compuesto 209

2-(2-Etoxietil)-2,7-dihidropirazol[3,4-d]pirimidina-4,6-diona

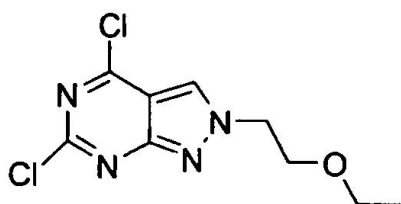


209

El compuesto **208** (1.85 g, 0.93 mmol) y urea (5.55 g, 92.5 mmol) se mezclaron y calentaron a 200° C para formar una fusión durante dos horas. Se permitió que la solución se enfriase a temperatura ambiente y se añadieron 10 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo durante una hora, se permitió que enfriase, y el producto se recogió por filtración para proporcionar un sólido tostado (0.995 g, 47%). Compuesto **209**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 224.22; encontrado: 224.21 M+). HPLC (75% pureza, tiempo de retención 3.785 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.60 (br s, 2H), 8.27 (s, 1H), 4.23 (t, J=6Hz, 2H), 3.72 (t, J=6Hz, 2H), 3.43 (q, J=7Hz, 2H), 1.05 (t, J=7Hz, 3H).

Compuesto 210

4,6-Dicloro-2-(2-etoxietil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina

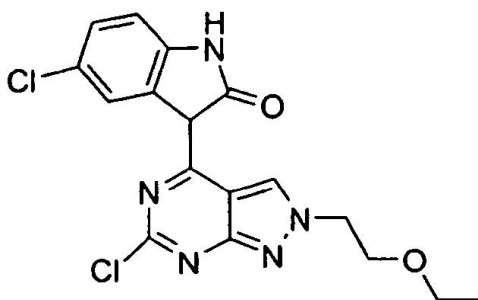


210

El compuesto **209** (1 g, 4.5 mmol) se suspendió en 50 mL de oxiclورو de fósforo y se sometió a reflujo bajo argón durante la noche. La solución ahora homogénea se concentró al vacío. Se añadió hielo y la mezcla se basificó por la adición de solución de hidróxido de sodio 10N. Se extrajeron los orgánicos en éter. El éter se secó (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar 0.982 g (84%) de un sólido blanco. Compuesto **210**: MS (ES⁺ calculado: 261.11; encontrado: 261.57 M⁺). HPLC (95% pureza, tiempo de retención 11.686 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 4.65 (t, J=5Hz, 2H), 3.90 (t, J=5Hz, 2H), 3.43 (q, J=7Hz, 2H), 1.03 (t, J=7Hz, 3H).

Ejemplo 211

5-Cloro-3-[6-cloro-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

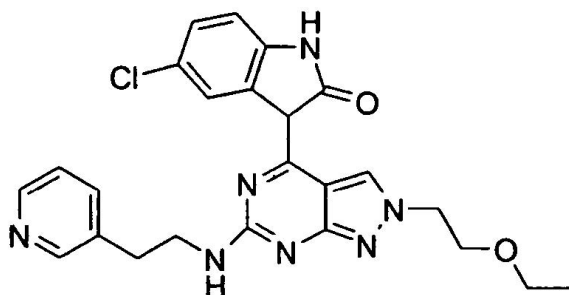


211

A 5-clorooxindol (168 mg, 1.0 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro bajo argón a -78° C se le añadió diisopropilamida de litio (1.05 mL de una solución 2.0M en THF/hexano, 2.1 mmol) gota a gota. La solución se agitó quince minutos momento en el que se añadió el compuesto **210** (261 mg, 1.0 mmol) en una porción. Se permitió que la solución se calentase a temperatura ambiente y se agitó durante dos horas. La solución fue entonces concentrada y sometida a cromatografía en sílice (elución en gradiente 1 a 3% metanol:diclorometano). Las fracciones que contenían el producto deseado se purificaron adicionalmente por trituración con metanol para proporcionar después de la filtración 290 mg (74%) de un sólido amarillo. Ejemplo **211**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 392.25; encontrado: 392.61 M⁺). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 11.993 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.44 (br s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 1.08 (t, J=7Hz, 3H).

Ejemplo 212

5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(2-piridin-3-yl-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

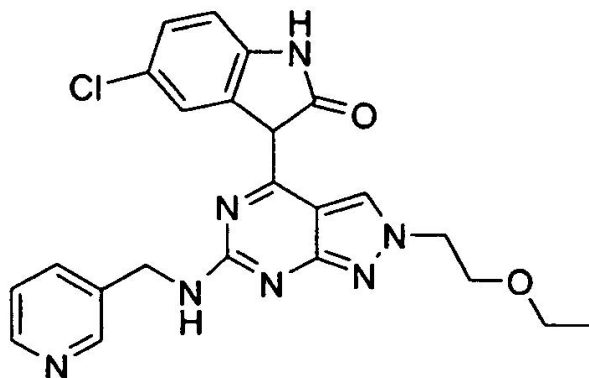


212

El Ejemplo **211** (30 mg, 0.076 mmol) y 3-(2'-aminoetil)piridina (93 mg, 0.76 mmol) se combinaron en 2 mL de etanol y se sometieron a reacción en un microondas a 200° C durante diez minutos. Al enfriarse, se formó un sólido amarillo marrón que se aisló por filtración. El sólido se secó al vacío proporcionando 6 mg (17%). Ejemplo **212**: mp 224-6°C; MS (ES⁺ calculado: 477.96; encontrado: 478.49 M⁺H). HPLC (86% pureza, tiempo de retención 7.996 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.82 (s, 1H), 10.00 (br s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.60-8.80 (m, 3H), 7.74 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.90-6.60 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.00 (m, 2H), 1.05 (m, 3H).

Ejemplo 213

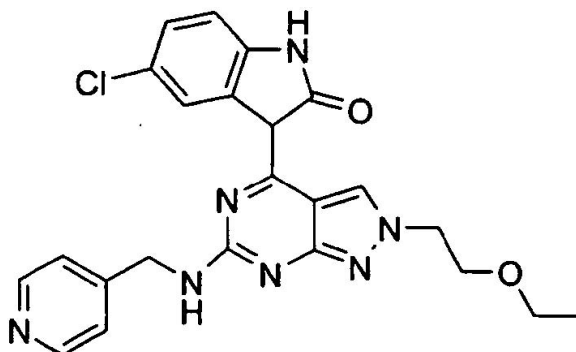
5-Cloro-3-{2-(2-etoxi-etil)-6[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **211** (30 mg, 0.076 mmol) y 3-aminoetilpiridina (82 mg, 0.76 mmol) se combinaron en 2 mL de etanol y se sometieron a reacción en un microondas a 130° C durante diez minutos. Al enfriarse, se formó un sólido amarillo que se aisló por filtración. El sólido se secó al vacío proporcionando 22 mg (62%). Ejemplo **213**: mp 294-6°C; MS (ES⁺ calculado: 463.93; encontrado: 464.44 M+H). HPLC (92% pureza, tiempo de retención 8.063 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.87 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.65-8.48 (m, 2H), 7.80-7.35 (m, 3H), 6.83 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 4.85-4.30 (m, 4H), 3.74 (m, 2H), 3.44 (m, 3H), 1.07 (m, 3H).

Ejemplo 214

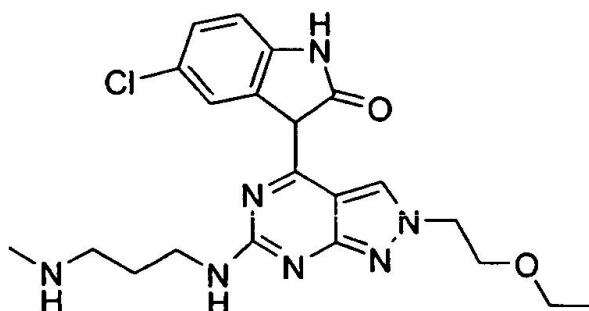
5-Cloro-3-{2-(2-etoxi-etil)-6[(piridina-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **211** se reaccionó con 4-aminometilpiridina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento 45%. Ejemplo **214**: mp 298-9°C; MS (ES⁺ calculado: 463.93; encontrado: 464.46 M+H). HPLC (81% pureza, tiempo de retención 7.855 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.90 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.50 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 4.80-4.24 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 1.08 (m, 3H).

Ejemplo 215

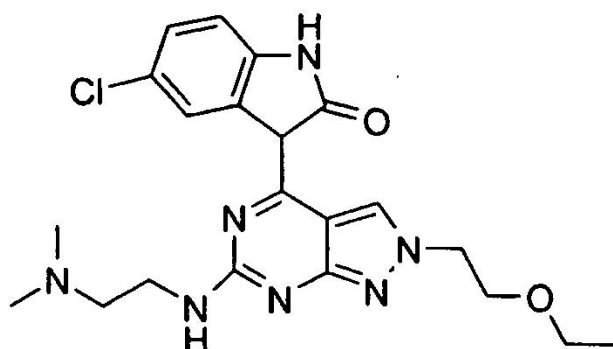
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo 211 se reaccionó con ácido-t-butil éster N-(3-aminopropil)-N-metilcarbámico. el producto obtenido por filtración de la solución etanólica se recogió en 4 mL de ácido clorhídrico:dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró y el sólido se trituró con éter etílico para proporcionar después de la filtración 28 mg (77%) de un sólido amarillo - aislado como la sal de hidrocloreuro. Ejemplo 215: mp 275-7°C; MS (ES⁺calculado: 443.94; encontrado: 444.46 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 7.847 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.15 (br s, 1H), 9.40 (br s, 1H), 9.83 (m, 2H), 8.34 (br s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.84 (m, 1H), 4.45 (m, 4H), 3.80 (m, 2H), 3.60-3.45 (m, 5H), 3.04 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.08 (m, 3H).

Ejemplo 216

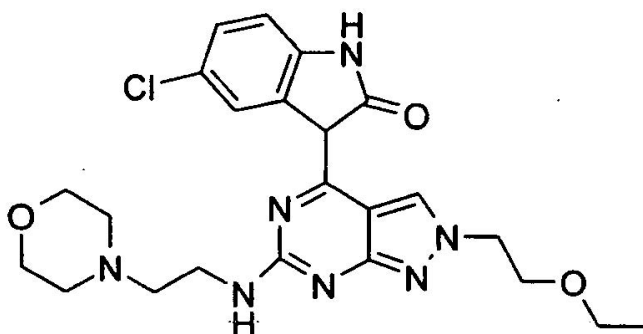
5-Cloro-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo 211 se reaccionó con N,N-dimetiletilendiamina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento 59%. Ejemplo 216: mp 293-5°C; MS (ES⁺calculado: 443.94; encontrado: 444.49 M+H). HPLC (96% pureza, tiempo de retención 8.086 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.97 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.69 (d, J=8Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 1.07 (m, 3H).

Ejemplo 217

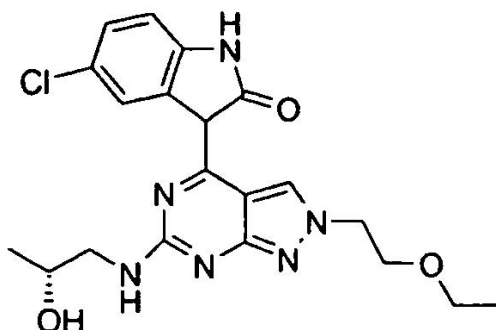
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo 211 se reaccionó con N-aminoetilmorfolina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento 62%. Ejemplo 217: mp 293-4°C; MS (ES⁺calculado: 485.98; encontrado: 486.45 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 8.513 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.84 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.69 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.63 (m, 8H), 3.43 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.07 (m, 3H).

Ejemplo 218

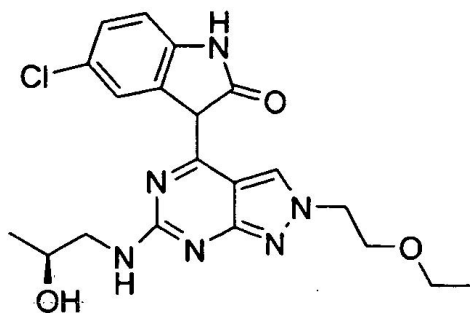
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **211** se reaccionó con (R)-2-hidroxi-1-aminopropano para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento 95%. Ejemplo **218**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 430.90; encontrado: 431.46 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 11.949 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.08 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 3.49 (m, 2H), 1.20 (d, J=6Hz, 3H), 1.07 (m, 3H).

Ejemplo 219

5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

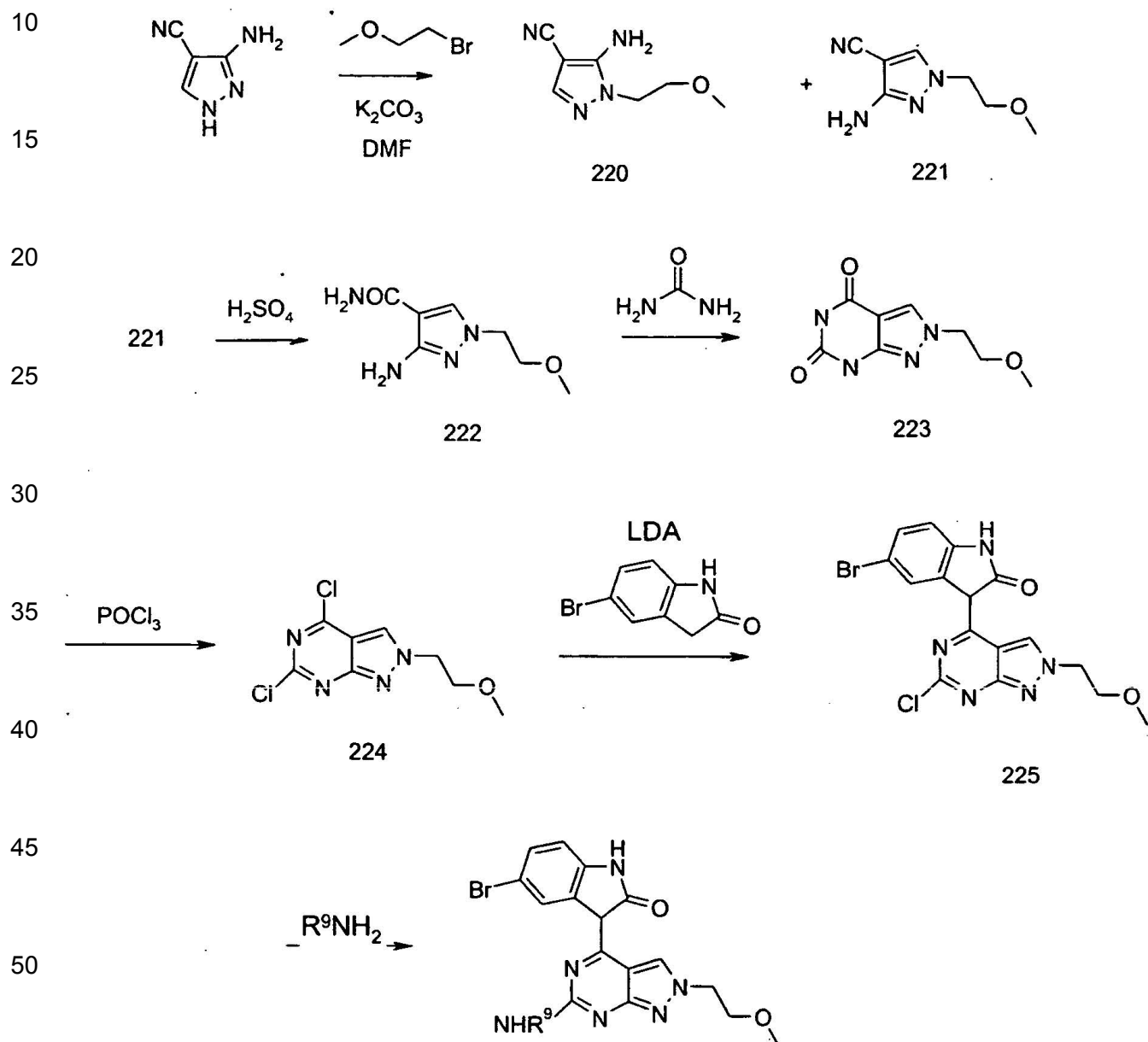


El Ejemplo **211** se reaccionó con (S)-2-hidroxi-1-aminopropano para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento 89%. Ejemplo **219**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 430.90; encontrado: 431.43 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 11.924 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.10 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.96 (br s, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.67 (br s, 1H), 3.43 (m, 2H), 1.20 (d, J=6Hz, 3H), 1.07 (m, 3H).

El esquema 5 describe un procedimiento general para la preparación de compuestos de la invención en donde R⁶ es un grupo alcoxilquilo y R² es bromo.

5

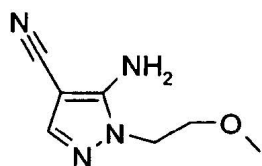
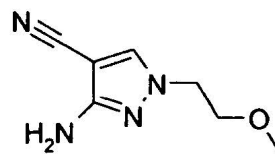
Esquema 5



Compuesto 220 y 221

5-Amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

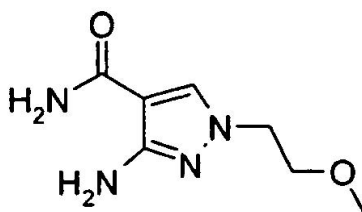
3-Amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

**220****221**

Se reaccionó 3-Amino-4-cianopirazol (**1**) con bromometilmetil éter para proporcionar LA (43%) y LB (49%) como sólidos blancos. Compuesto **220**: mp 120-122°C; MS (ES⁺calculado: 166.18; encontrado: 167.26 M+H). HPLC (90% pureza, tiempo de retención 4.716 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.52 (s, 1H), 6.49 (br s, 2H), 4.04 (t, J=5Hz, 2H), 3.59 (t, J=5Hz, 2H), 3.29 (s, 3H). Compuesto **221**: mp 105-107°C; MS (ES⁺calculado: 166.18; encontrado: 168.09 M+H). HPLC (900% pureza, tiempo de retención 3.641 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.04 (s, 1H), δ 5.51 (s, 2H), 4.00 (t, J=5Hz, 2H), 3.60 (t, J=5Hz, 2H), 3.29 (s, 3H).

Compuesto 222

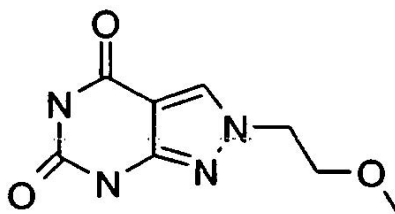
Amida de ácido 3-Amino-1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-carboxílico



El Compuesto **221** se reaccionó con ácido sulfúrico para proporcionar LC como un sólido blanco (100%). Compuesto **222**: MS (ES⁺calculado: 184.20; encontrado: 185.64 M+H). HPLC (92% pureza, tiempo de retención 2.138 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.87 (s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.97 (t, J=5Hz, 2H), 3.60 (t, J=5Hz, 2H), 3.22 (s, 3H).

Compuesto 223

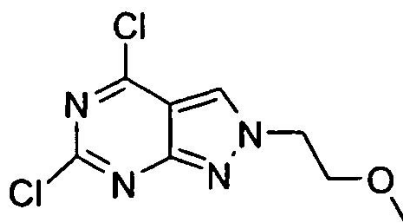
2-(2-Metoxietil)-2,7-dihidropirazol[3,4-d]pirimidina-4,6-diona



El Compuesto **222** se reaccionó con urea para proporcionar un sólido blanco. Rendimiento 81%. Compuesto **223**: mp 295-302°C; MS (ES⁺calculado: 210.19; encontrado: 211.20 M+). HPLC (90% pureza, tiempo de retención 2.833 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.06 (br s, 1H), 10.64 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 4.25 (t, J=5Hz, 2H), 3.69 (t, J=5Hz, 2H), 3.23 (s, 3H).

Compuesto 224

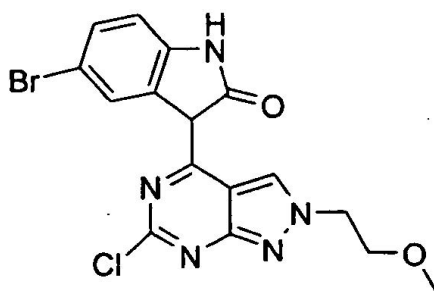
4,6-Dicloro-2-(2-metoxietil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



El Compuesto **223** se reaccionó con oxidocloruro de fósforo para proporcionar un sólido blanco. rendimiento 83%. Compuesto **224**: MS (ES^+ calculado: 247.09; encontrado: 247.97 M+). HPLC (94% pureza, tiempo de retención 7.685 minutos - Método B); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9.03 (s, 1H), 4.66 (t, J=5Hz, 2H), 3.86 (t, J=5Hz, 2H), 3.24 (s, 3H).

Ejemplo 225

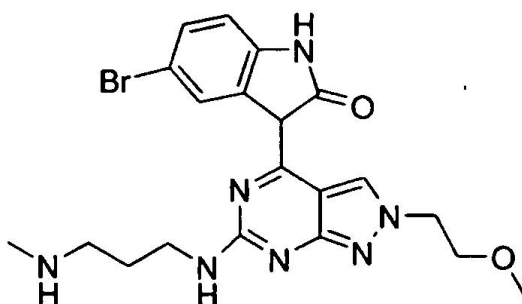
5-Bromo-3-[6-cloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se condensó 5-bromooxindol con Compuesto **224** para proporcionar un sólido naranja. Rendimiento 93%: Ejemplo **225**: mp $>300^\circ C$; MS (ES^+ calculado: 422.67; encontrado: 423.90 M+H). HPLC (96% pureza, tiempo de retención 11.474 minutos - Método B); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.48 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.27 (s, 3H).

Ejemplo 226

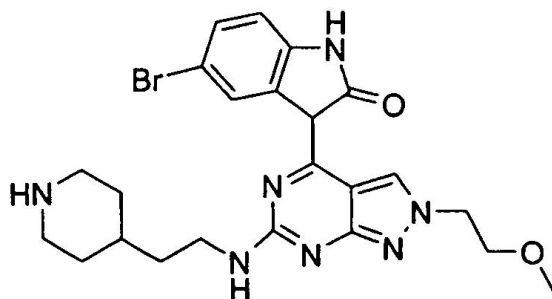
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El ejemplo **225** se reaccionó con ácido-t-butil éster N-(3-aminopropil)-N-metilcarbámico. el producto obtenido por filtración de la solución etanólica se recogió en 4 mL de ácido 4N clorhídrico:dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró y el sólido se trituró con éter etílico para proporcionar después del filtrado 28 mg (77%) de un sólido amarillo aislado como la sal de hidrocloreuro. Ejemplo **226**: mp $232-6^\circ C$; MS (ES^+ calculado: 474.36; encontrado: 475.88 M+H). HPLC (85% pureza, tiempo de retención 7.465 minutos - Método B); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.05 (br s, 1H), 9.42 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.72 (br s, 2H), 8.06 (br s, 1H), 7.18 (br s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.26 (br s, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.52 (m, 3H), 2.06 (m, 2H).

Ejemplo 227

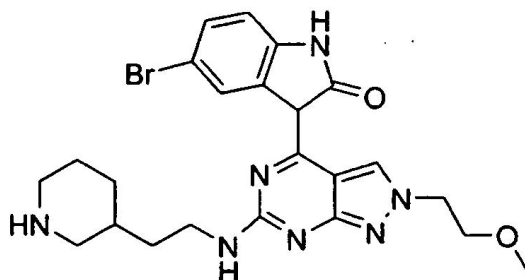
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-piperidin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con 4-aminoetil-1-N-BOC piperidina para proporcionar después de la retirada del grupo BOC un sólido amarillo - la sal de hidrocloreto. Rendimiento 74%. Ejemplo **227**: mp 248-51°C.; MS (ES⁺ calculado: 514.43; encontrado: 515.92 M+H). HPLC (97% pureza, tiempo de retención 7.507 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.53 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.34 (m, 2H).

Ejemplo 228

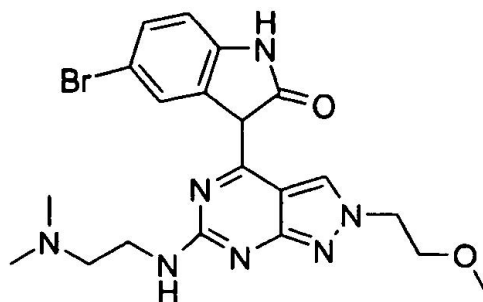
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-piperidin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con 3-aminoetil-1-N-BOC piperidina para proporcionar después de la retirada del grupo BOC un sólido amarillo - la sal de hidrocloreto. Rendimiento 59%. Ejemplo **228**: mp 270-3°C; MS (ES⁺ calculado: 514.43; encontrado: 515.92 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 7.674 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.03 (br s, 1H), 10.08 (br s, 1H), 9.41 (br s, 1H), 8.71 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 7.20 (br s, 1H), 7.08 (br s, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.80-1.10 (m, 17H), 3.74 (s, 3H).

Ejemplo 229

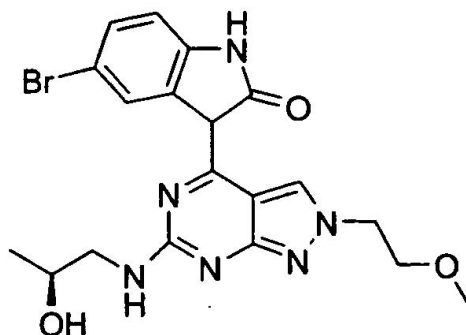
5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con N,N-dimetiletilendiamina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 65%. Ejemplo **229**: mp 291-2°C; MS (ES⁺ calculado: 474.36; encontrado: 475.84 M+H). HPLC (95% pureza, tiempo de retención 7.827 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.80 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 6.98 (d, J=8Hz, 1H), 6.64 (d, J=8Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.60 (m, 2H), 2.24 (s, 6H).

Ejemplo 230

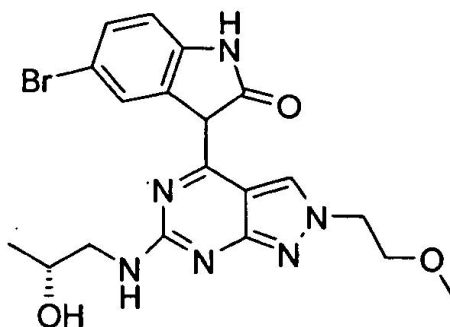
5-Bromo-3-[6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con (S)-2-hidroxi-1-aminopropano para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 82%. Ejemplo **230**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 461.32; encontrado: 462.79 M+H). HPLC (94% pureza, tiempo de retención 8.225 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.16 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 6.98 (d, J=8Hz, 1H), 6.63 (d, J=8Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.41 (m, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.90 (br s, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 1.20 (d, J=8Hz, 3H).

Ejemplo 231

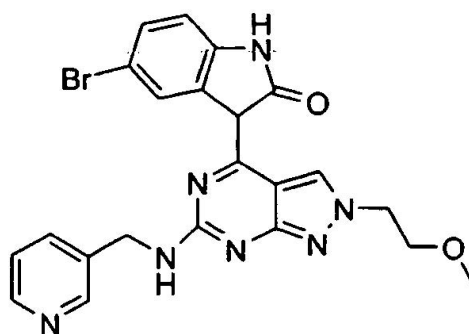
5-Bromo-3-[6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con (R)-2-hidroxi-1-aminopropano para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 64%. Ejemplo **231**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 461.32; encontrado: 462.79 M+H). HPLC (98% pureza, tiempo de retención 8.242 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.10 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.98 (d, J=8Hz, 1H), 6.63 (d, J=8Hz, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.46 (m, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.72 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.19 (d, J=8Hz, 3H).

Ejemplo 232

5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

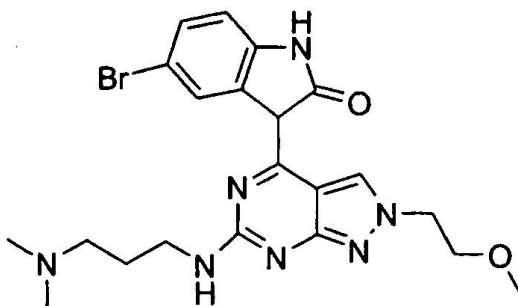


El Ejemplo **225** se reaccionó con 3-aminoetilpiridina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 65%. Ejemplo **232**: mp 300-301°C; MS (ES⁺ calculado: 494.35; encontrado: 495.82 M+H). HPLC (89% pureza, tiempo de retención 7.618 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.87 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.44

(s, 1H), 8.70-8.40 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.34 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.24 (s, 3H).

Ejemplo 233

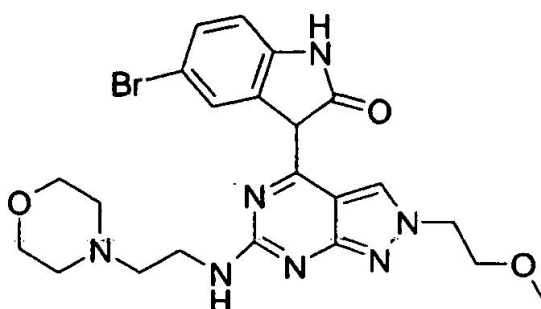
5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Compuesto **225** se reaccionó con N,N-dimetilpropilendiamina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento; 58%. Ejemplo **233**: mp 297-8°C; MS (ES⁺ calculado: 488.39; encontrado: 489.89 M+H). HPLC (94% pureza, tiempo de retención 7.519 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.80 (s, 1H), 9.90 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 67.0 (d, J=8Hz, 2H), 6.68 (d, J=8Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.27 (s, 6H), 1.82 (m, 2H).

Ejemplo 234

5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con N-aminoetilmorfolina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 55%. Ejemplo **234**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 516.40; encontrado: 517.82 M+H). HPLC (97% pureza, tiempo de retención 8.150 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.82 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.62 (m, 1H), 4.32 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.63 (m, 8H), 3.31 (m, 5H), 2.70 (m, 2H).

Ejemplo 235

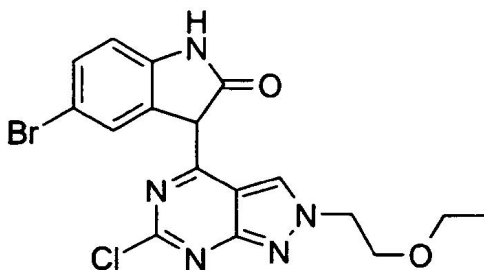
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **225** se reaccionó con 2-metoxietilamina para proporcionar un sólido amarillo. Rendimiento: 100%. Ejemplo **235**: mp >300°C; MS (ES⁺calculado: 461.32; encontrado: 462.77 M+H). HPLC (97% pureza, tiempo de retención 8.518 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.20 (br s, 1H), 10.00 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.96 (d, J=8Hz, 2H), 6.64 (d, J=8Hz, 1H), 4.30 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.22 (s, 3H).

Ejemplo 236

5-Bromo-3-[6-cloro-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

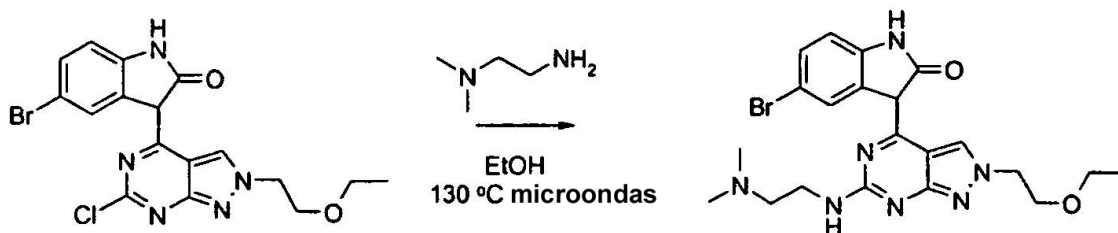


236

A una solución en agitación de 5-bromooxindol (163 mg, 0.769 mmol) y THF anhidro (7 mL) en un matraz de 15 mL a -78° C se añadió LDA (0.769 mL, 1.538 mmol). La mezcla de la reacción se agitó durante 15 minutos antes de añadir el Compuesto **210** (200 mg, 0.769 mmol) como un sólido. Después de 15 minutos adicionales a -78° C, la reacción se permitió que calentase a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró hasta la sequedad, se recogió en MeOH y se concentró en gel de sílice (elución en gradiente: 1-10% metanol: diclorometano) para proporcionar 228 mg (68%) de un sólido amarillo después de concentrarse y se trituró en éter. Ejemplo **236**: mp 260-263°C; MS (ES⁺calculado: 436.70; encontrado: 437.92 M+H). HPLC (91%) pureza, tiempo de retención 4.946 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (br s, 1H), 9.3 (br s, 1H), 8.3 (br s, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.45 (m), 2.62 (s, 6H) 1.08 (m, 3).

Ejemplo 237

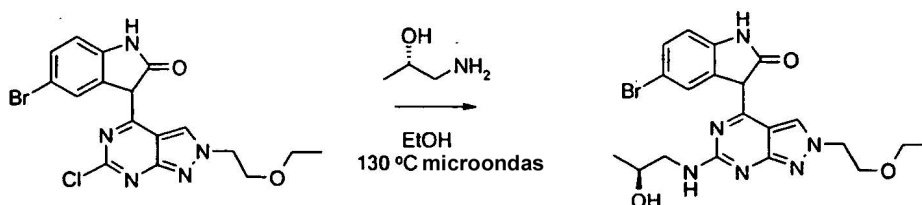
5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(2-etoxi-etil)2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **212**, se calentaron el Ejemplo **236** (30 mg, 0.0687 mmol) y N,N-dimetilaminoetilamina (60.5 µL, 0.687 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 24 mg (71%) de un sólido amarillo. Ejemplo **237**: mp 247-251°C; MS (ES⁺calculado: 488.39; encontrado: 489.4 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 3.410 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.99 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.42 (m), 2.33 (s, 2H) 2.18 (s, 1H), 0.86 (m, 9H).

Ejemplo 238

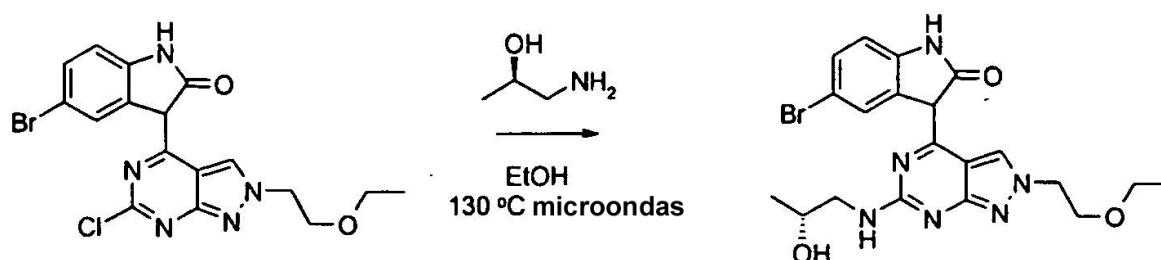
5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **212**, se calentaron el Ejemplo **236** (30 mg, 0.0687 mmol) y (S)-(+)-1-amino-2-propanol (54 μ L, 0.687 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 26 mg (80%) de un sólido amarillo. Ejemplo **238**: mp 297-299°C; MS (ES⁺calculado: 475.35; encontrado: 475.2 M+H). HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 2.785 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.43 (m), 1.22 (d, 3H), 1.07 (m).

Ejemplo 239

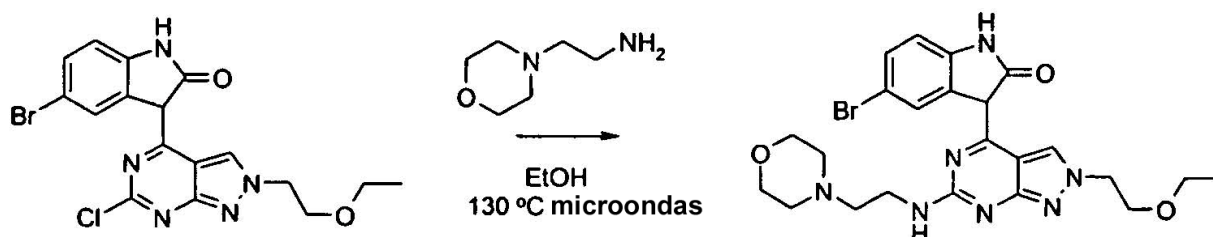
5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **212**, se calentaron el Ejemplo **236** (30 mg, 0.0687 mmol) y (R)-(-)-1-amino-2-propanol (54 μ L, 0.687 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 28 mg (86%) de un sólido amarillo. Ejemplo **239**: mp 298-300°C; MS (ES⁺calculado: 475.35; encontrado: 475.2 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 2.783 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.43 (m), 1.22 (d, 3H), 1.07 (m).

Ejemplo 240

5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento indicado para el Ejemplo **212**, se calentaron el Ejemplo **236** (30 mg, 0.0737 mmol) y N-(2-aminoetil) morfolina (90 μ L, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 29 mg (80%) de un sólido amarillo. Ejemplo **240**: mp 276-278°C; MS (ES⁺calculado: 530.43; encontrado: 530.61 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 2.757 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.66 (d, J= 8 Hz, 1H), 4.32 (t, J= 7 Hz, 2H), 3.77 (t, 1H), 3.64 (m, 8H), 2.66 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.07 (m, 3H).

Los siguientes Ejemplos 241-254 en la Tabla 4 se prepararon de acuerdo a procedimientos divulgados en la presente incluyendo usar métodos conocidos generalmente por alguien experto en la técnica.

5

Tabla 4

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Ejemplo 241

3-{2-Ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

60

Una mezcla del Ejemplo **152** (40 mg, 0.11 mmol), en 4-aminometilpiridina (119 mg, 1.1 mmol) y 2-metoxietanol (2 mL) se calentaron a 130° C durante 5 h. La reacción se concentró. El ejemplo se purificó por columna de gel de sílice flash en elución con de un 5% a un 10% de metanol / cloruro de metileno. Las fracciones más puras se concentraron, se trataron con éter etílico y se filtraron para dar 23 mg (50%) del Ejemplo **241**. Ejemplo **241**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.9 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.6 (m, 2H), 8.4 (m, 1H), 7.8 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.6 (d, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 426 (M + 1); HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 3.472 minutos - Método C; mp 198-200°C.

65

Ejemplo 242

3-[2-Ciclopentil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **242** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **241** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **242**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.6 (m, 1H), 7.8 (m, 3H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 5.8 (s, 2H), 5.0 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 440 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.397 minutos - Método C; mp 246-248°C.

Ejemplo 243

3-(6-Alilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona.

El Ejemplo **243** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **241** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **243**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.8 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.7 (m, 1H), 6.7-7.0 (m, 4H), 5.9-6.1 (m, 1H), 5.0-5.3 (m, 2H), 3.8 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 375 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.082 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 244

3-(2-Ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **244** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **241** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **244**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.7 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.7 (m, 2H), 6.7-7.1 (m, 4H), 5.0 (m, 1H), 3.1 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H), 1.0 (m, 6H); MS (m/e) 391 (M + 1); HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 4.469 minutos - Método C; mp 280-282°C.

Ejemplo 245

3-(2-Ciclopentil-6-isopropilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **245** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **241** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **245**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 13.6 (s, 1H), 10.7 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 6.7-7.1 (m, 3H), 5.0 (m, 1H), 4.1 (m, 1H), 1.6-2.2 (m, 8H), 1.2 (m, 6H); MS (m/e) 377 (M + 1); HPLC (92%) pureza, tiempo de retención 4.124 minutos - Método C; mp 303-305°C.

Ejemplo 246

3-{2-Ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

Una mezcla del Ejemplo **153** (40 mg, 0.095 mmol), en 4-Aminometilpiridina (103 mg, 0.95 mmol) y 2-metoxietanol (2 mL) se calentaron a 130° C durante 5h. La reacción se concentró. el Ejemplo se purificó por una columna de gel de sílice flash en elución con un 5% de metanol / cloruro de metileno. Las fracciones más puras se concentraron, se trataron con éter etílico y se filtraron para dar 6 mg (13%) del Ejemplo **246**. Ejemplo **246**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.7 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.5 (m, 3H), 7.5 (m, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 6.8 (d, 1H), 4.8 (m, 3H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 494 (M + 1); HPLC (94%) pureza, tiempo de retención 3.979 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 247

3-[2-Ciclopentil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **247** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **246** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **247**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.4 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.5 (d, 1H), 7.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 3H), 6.8-7.0 (m, 2H), 4.8 (m, 1H), 3.9 (m, 2H), 3.2 (t, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 508 (M + 1); HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 4.140 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 248

3-(6-Alilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **248** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **246** como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **248**: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.6 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 7.1 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 6.0 (m, 1H), 5.3 (d, 1H), 5.1 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.2 (s, 2H),

1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 443 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 4.965 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 249

3-(2-Ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 249 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 246 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo 249: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.2 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.8 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H), 0.9 (d, 6H); MS (m/e) 459 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 5.305 minutos - Método C; mp 282-285°C.

Ejemplo 250

3-(2-Ciclopentil-6-isopropilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 250 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 246 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo 250: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.1 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 6.7 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 1.6-2.2 (m, 8H), 1.3 (d, 6H); MS (m/e) 445 (M + 1); HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 4.973 minutos - Método C; mp 299-301°C.

Ejemplo 251

3-[2-Ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 251 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 246 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo 251: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 7.2 (d, 1H), 6.9 (d, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.4 (m, 2H), 2.9 (t, 2H), 2.4 (t, 2H), 2.2 (s, 6H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 474 (M + 1); HPLC (91 %) pureza, tiempo de retención 4.076 minutos - Método C; mp 211-213°C.

Ejemplo 252

Sal de hidrocloreto de 3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidroindol-2-ona

Se calentaron una mezcla del Ejemplo 153 (63 mg, 0.15 mmol), N-BOC-etilendiamina (0.24 mg, 1.5 mmol), y etanol (1 mL) en un microondas a 130° C durante 10 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se formó un precipitado. el sólido se filtró, se lavó con etanol y éter etílico para dar 56 mg (68%) del intermediario. Después, el material se agitó en 4N HCl en 1,4-dioxano (2 mL). Después de 1 hora la reacción se concentró. El sólido se trató con éter y se filtró para dar 35 mg (70%) del Ejemplo 252. Ejemplo 252: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (s, 1H), 10.3 (s, 1H), 9.5 (s, 1H), 8.6 (s, 1H), 8.0 (m, 2H), 7.4 (m, 2H), 6.9 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 446 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.917 minutos - Método C; mp 290-293°C.

Ejemplo 253

Sal de hidrocloreto de 3-[2-Ciclopentil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 253 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 252 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo 253: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.8 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.7 (m, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 4H), 1.6-2.2 (m, 11H); MS (m/e) 475 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.977 minutos - Método C; mp 260-262°C.

Ejemplo 254

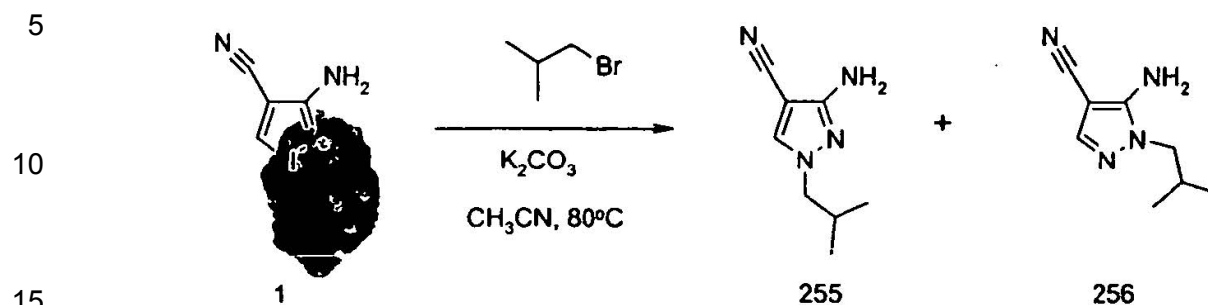
Sal de hidrocloreto de 3-[6-(3-Amino-propilamino)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 254 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 252 como se divulga en la presente usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo 254: ¹HNMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.9 (bs, 1H), 10.3 (bs, 1H), 9.5 (bs, 1H), 8.8 (s, 1H), 8.1 (m, 2H), 7.7 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.9 (m, 1H), 4.8 (m, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.0 (m, 4H), 1.6-2.2 (m, 8H); MS (m/e) 460 (M + 1); HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 3.850 minutos - Método C; mp 304-306°C.

Compuesto 255 y 256

5-Amino-1-isobutil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

3-Amino-1-isobutil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

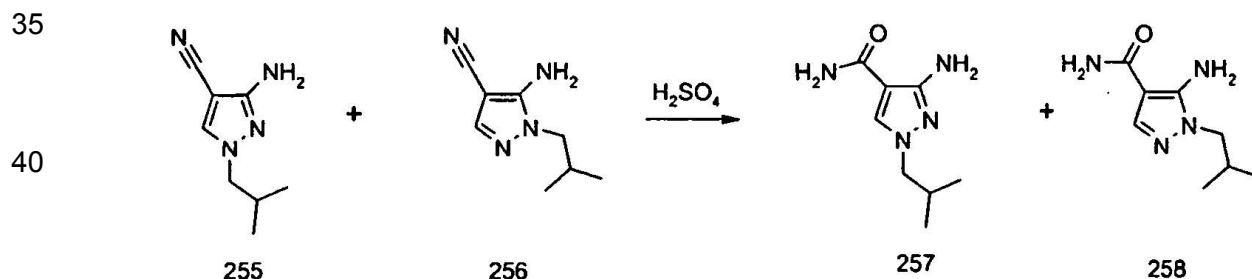


Se suspendieron 3-amino-pirazolcarbonitrilo **1** (Aldrich, 24.0 g, 0.222 mole), 1-bromo-2-metilpropano (Lancaster, 36.48 g, 0.266 mole) y carbonato de potasio anhidro (Acros, 36.8 g, 0.266 mole) en 240 mL de acetonitrilo de grado reactivo y se calentaron a 80° C bajo nitrógeno durante 22 horas. El LC/MS/ indicado **1** permaneció. Por lo tanto, se añadieron 3mL adicionales (0.027 mole) de 1-bromo-metilpropano y 4.25 g (0.031 mole) de K₂CO₃. Después de 24 horas, la reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El sólido se agitó en 250 mL de agua durante 3.5 horas a temperatura ambiente. El sólido se filtró, se lavó con 50 mL de éter dietílico, y se secó para proporcionar 16.28 g (45%) de un polvo tostado que se vio por ¹H NMR que contenía una mezcla de **255** y **256** en aproximadamente una proporción 2:1. Esta mezcla se usó sin purificación adicional. Mezcla de **255** y **256**: mp 91.3-106; MS (ES+calculado; 164.21; encontrado: 165.28 M+H). HPLC (99% pureza, tiempos de retención 920 y 7.086 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 and 7.51 (s, 1H), 6.50 and 5.49 (s, 2H), 3.68 (t, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.82 and 0.81 (d, 6H).

Compuesto 257 y 258

Amida de ácido 5-Amino-1-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico

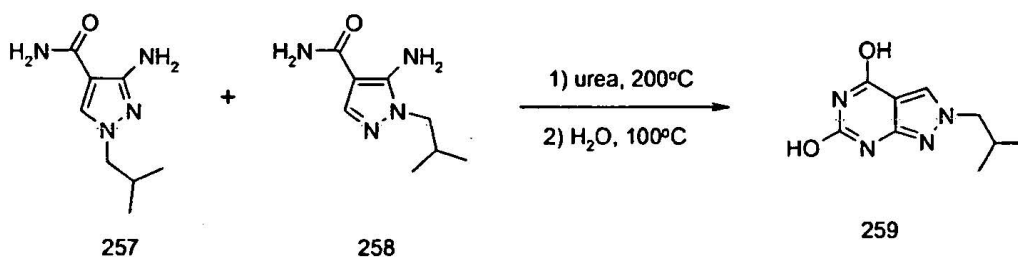
Amida de ácido 3-Amino-1-isobutil-1H-pirazol-4-carboxílico



A un ácido sulfúrico concentrado (Fisher, 48 mL) a 0° C se le añadieron **229** y **230** (5.89 g, 36. mmol) en porciones pequeñas. Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 4.25 horas. La reacción viscosa se añadió despacio (violento) a 240 mL de solución de hidróxido de amonio concentrado (Fisher) durante 25 minutos. Se añadieron 300 mL de agua a la mezcla y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se concentró al vacío para proporcionar 5.48 g (84%) de un sólido blanco que se vio por ¹H NMR que contenía una mezcla de **257** y **258** en aproximadamente una proporción de 2:1. Mezcla de **257** y **258**: mp 154-157.8°C; MS (ES⁺ calculado: 182.23; encontrado: 183.23 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 6.498 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.84 and 7.61 (s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 6.14 and 5.31 (s, 1H), 3.64 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 0.83 (d, 6H).

Compuesto 259

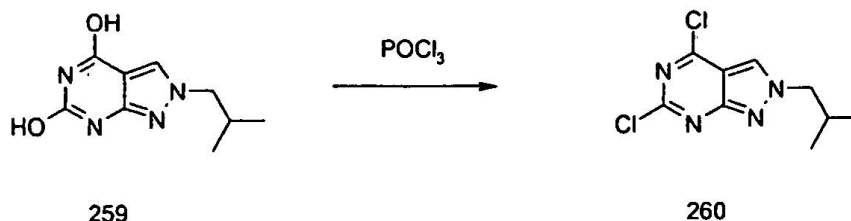
2-Isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4,6-diol



Se calentaron 1.575 g (8.64 mmol) y 4.725 g (78.7 mmol) de urea a 200° C en un budo sellado durante 3.5 horas en un tubo sellado. La mezcla se enfrió a 100° C, y se le añadieron 34 mL de agua. La mezcla se sometió a reflujo a 100° C durante 20 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua adicional, y el producto se extrajo usando acetato de etilo. La capa orgánica se secó con MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío para dar 989 mg (55%) de un sólido blanco que se vio por ¹H NMR que contenía sólo **259**: mp 327.5-330°C; MS (ES⁺ calculado: 208.22; encontrado: 209.25 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 5.631 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.90 (d, 2H), 2.12 (m, 1H), 0.84 (d, 6H).

Compuesto 260

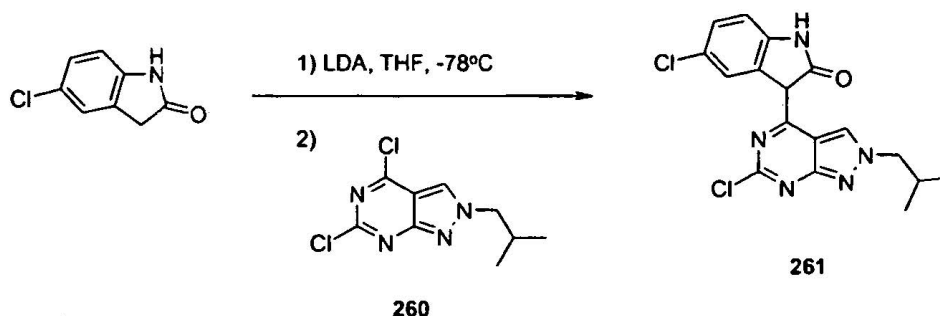
4,6-Dicloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



El compuesto **259** (500 mg, 2.4 mmol) se disolvió en oxiclورو de fósforo (Acros, 8 mL) y la mezcla se sometió a reflujo bajo argón a 110° C durante 29.5 horas. El exceso de oxiclورو de fósforo se retiró al vacío y se añadió hielo y después agua al jarabe naranja oscuro. Después, se añadió 10 N NaOH hasta que el pH fue igual a 14. El producto fue entonces extraído con cloruro de metileno, secado sobre MgSO₄, filtrado y concentrado al vacío para proporcionar un sólido blanco que se purificó por cromatografía flash en gel de sílice en elución con 500:11 diclorometano:metanol para proporcionar 388 mg (25%) de un sólido blanco. Compuesto **260**: MS (ES⁺ calculado: 245.11; encontrado: 245.40 M). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 10.794 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 4.34 (d, 2H), 2.33 (m, 1H), 0.90 (d, 6H).

Ejemplo 261

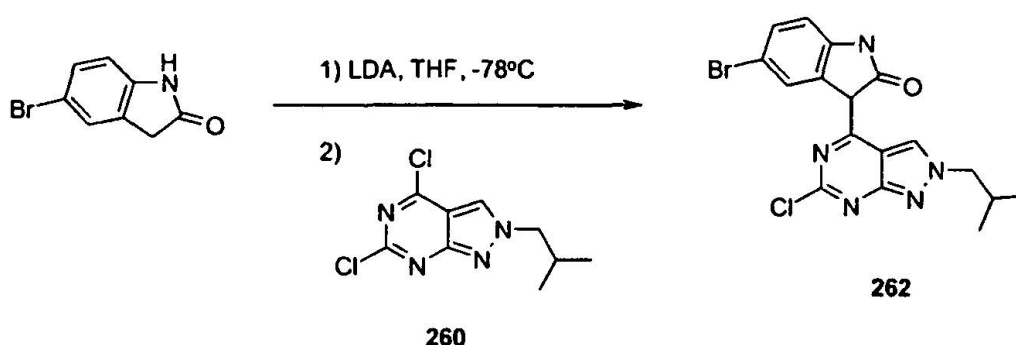
5-Cloro-3-(6-cloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



A 5-cianooxindol (CombiBlocks, 238 mg, 1.42 mmol) en 7.0 ml de THF anhidro bajo argón a -78° C se le añadió diisopropilamina de litio (Acros, 1.42 mL de una solución 2.0M en THF/heptano, 2.84 mmol). La solución se agitó durante quince minutos momento en el que se añadió el compuesto **260** (348 mg, 1.42 mmol). La reacción se agitó durante quince minutos, el enfriamiento externo se retiró, y se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente. Después de 2.75 horas la solución se extinguió con agua. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice en elución con 99:1 diclorometano:metanol para proporcionar 125 mg del Ejemplo **261** como un sólido naranja: mp 284°C (dec); MS (ES⁺ calculado: 376.25; encontrado: 376.62 M). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 13.170 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.21 (m, 1H), 0.90 (d, 6H).

Ejemplo 262

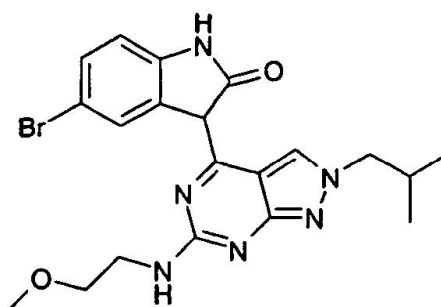
5-Bromo-3-(6-cloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



A 5-bromooxindol (CombiBlocks, 216 mg, 1.02 mmol) en 7.0 mL de THF anhidro bajo argón a -78°C se le añadió diisopropilamina de litio (Acros, 1.02 mL de una solución 2.0M en THF/heptano, 2.04 mmol) durante 4 minutos. La solución se agitó durante treinta minutos momento en el que se añadió una solución de compuesto **260** (250 mg, 1.02 mmol) en 3.13 mL de THF seco durante 3 minutos. La reacción se agitó durante treinta y tres minutos, el enfriamiento externo se retiró, y se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente. Después de 3 horas la solución se extinguió con agua. la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice en elución con 98:2 después 95:5 diclorometano:metanol para proporcionar el ejemplo **262** como un sólido naranja quemado en dos lotes separados totalizando 183 mg (43%): m.p. 295°C (decomp.); MS (ES⁺calculado: 420.70; encontrado: 421.94 M+H). HPLC (89% pureza, tiempo de retención 13.399 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.49 (br s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 4.14 (d, 2H), 3.49 (br s, 1H), 2.20 (m, 1H), 0.89 (d, 6H).

Ejemplo 263

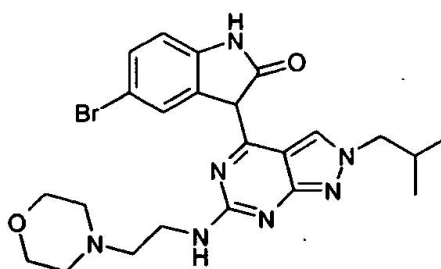
5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. $294-296.8^{\circ}\text{C}$; MS (ES⁺calculado: 459.35; encontrado: 459.67 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 10.803 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.23 (br s, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.68 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.66 (m, 4H), 3.48 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 0.88 (d, 6H).

Ejemplo 264

5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

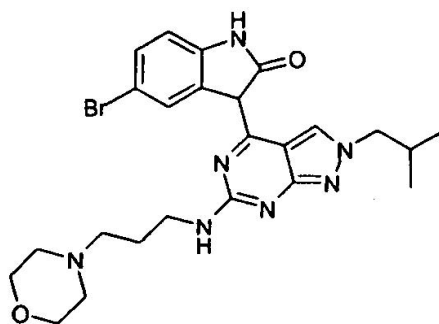


m.p. 282-287°C; MS (ES⁺ calculado: 514.43; encontrado: 514.63 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.976

minutos - Método B); ¹H NMR (400 M-Hz, DM-SO-d₆): δ 11.62 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.64 (m, 6H), 3.29 (m, 1H), 2.66 (t, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.16 (m, 1H), 0.88 (d, 6H).

Ejemplo 265

5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

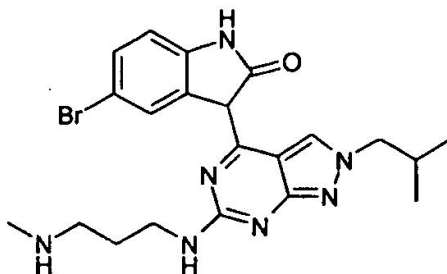


m.p. 271-274°C; MS (ES⁺ calculado: 528.46; encontrado: 528.58 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.547

minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.40 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.57 (m, 6H), 3.29 (s, 1H), 2.38 (s, 6H), 2.16 (m, 1H), 1.84 (m, 2H), 0.88 (d, 6H).

Ejemplo 267

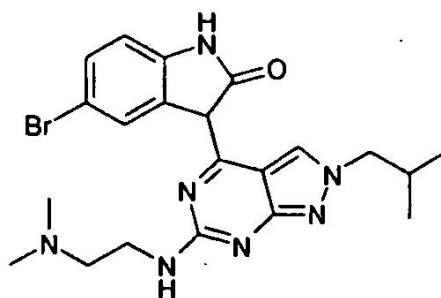
5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. 240-259°C; MS (ES⁺ calculado (base libre) - 472.39; encontrado: 472.60 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.265 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.11 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.48 (br s, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.09 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.04 (br s, 2H), 3.56 (br s, 2H), 3.02 (br s, 1H), 2.55 (t, 3H), 2.19 (m, 1H), 2.03 (br s, 2H), 0.89 (d, 6H).

Ejemplo 268

5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

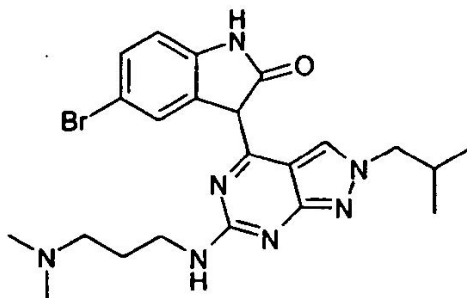


m.p. 261-264.5°C; MS (ES⁺ calculado: 472.39; encontrado: 472.64 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.577

minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.97 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.83 (br s, 1H), 6.67 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.61 (s, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.15 (s, 1H), 0.89 (d, 6H).

Ejemplo 269

5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-isobutil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

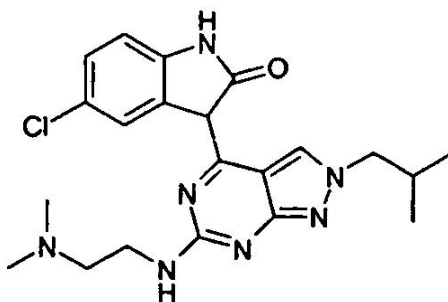


m.p. 250.5-254°C; MS (ES^+ calculado: 486.42; encontrado: 486.62 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.427

minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.92 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.50 (br s, 2H), 3.31 (br s, 2H), 2.24 (s, 6H), 2.20 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 0.88 (d,

Ejemplo 270

5-Cloro-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-isobutil-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

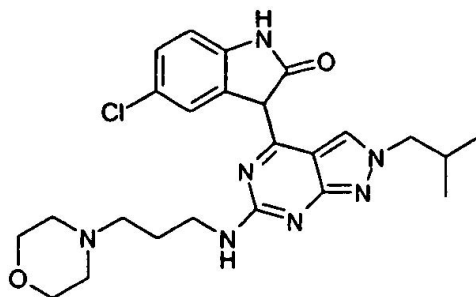


m.p. 264-265.5°C; MS (ES^+ calculado: 427.94; encontrado: 428.45 M+H). HPLC (96% pureza, tiempo de retención 9.183

minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.70 (d, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.57 (br s, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 1H), 0.88 (d, 6H).

Ejemplo 271

5-Cloro-3-[2-isobutil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

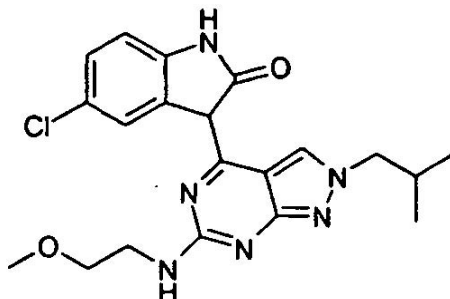


m.p. 263-265.5°C; MS (ES^+ calculado: 484.01 encontrado: 484.44 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.391

minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 11.35 (br s, 1H), 9.95 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.60 (s, 4H), 3.32 (m, 1H), 2.50 (m, 6H), 2.45 (t, 2H), 2.17 (s, 1H), 1.83 (m, 2H), 0.88 (d, 6H).

Ejemplo 272

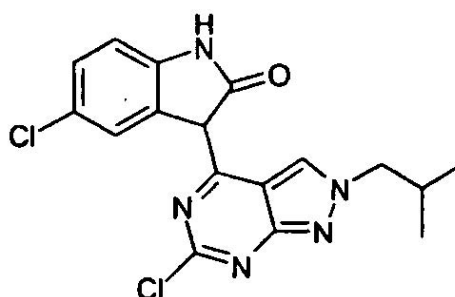
5-Cloro-3-[2-isobutil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. 286-289°C; MS (ES⁺ calculado: 414.90; encontrado: 415.48 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 10.583 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.22 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.64 (d, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.17 (m, 1H), 0.88 (d, 6H).

Ejemplo 273

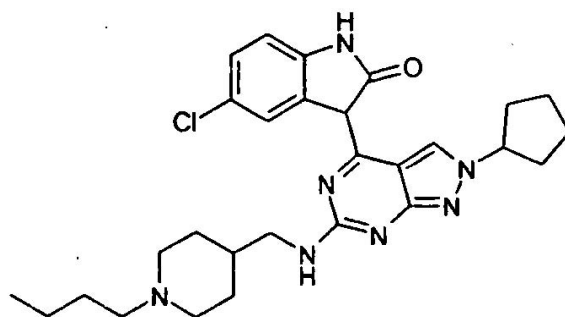
5-Cloro-3-(6-cloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. 284 (decomp.)°C; MS (ES⁺ calculado: 376.25; encontrado: 376.62 M+H). HPLC (95% pureza, tiempo de retención 13.170 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.53 (br s, 1H), 9.28 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 4.15 (d, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.21 (m, 1H), 0.89 (d, 6H).

Ejemplo 275

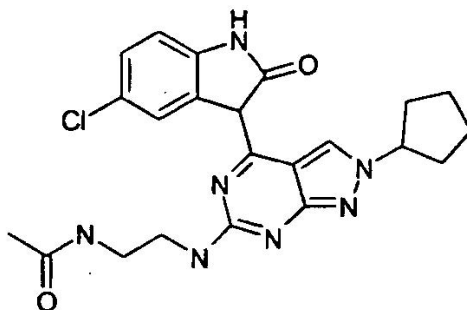
3-{6-[(1-Butil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. 83-201°C; MS (ES⁺ calculado: 522.10; encontrado: 522.47 M+H). HPLC (95% pureza, tiempo de retención 10.638 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (br s, 1H), 9.49 (br s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.49-3.17 (m, 3H), 2.96-2.71 (m, 3H), 2.25 (s, 2H), 2.12 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.85-1.57 (m, 7H), 1.38-1.10 (m, 6H).

Ejemplo 276

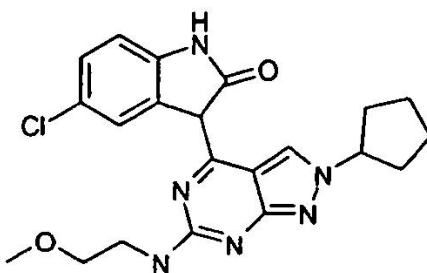
N-{2-[4(5-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1-H-indo-1-3-il)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-etil}-acetamida



m.p. 209-226°C; MS (ES⁺ calculado: 453.94; encontrado: 454.52 M+H). HPLC (93.5% pureza, tiempo de retención 10.332 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.46 (br s), 10.81 (s), 9.96 (s), 9.49 (s), 8.67 (s), 8.35 (s), 8.01-7.83 (m, 5H), 7.04-6.72 (m, 2H), 5.01 (m), 4.80 (m), 3.55 (s, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.13 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.82 (s, 7H).

Ejemplo 277

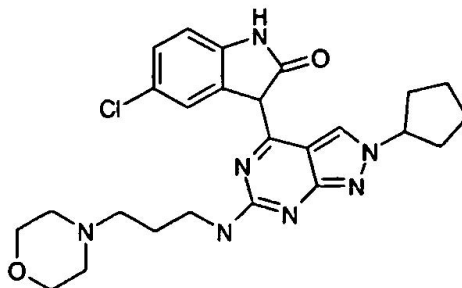
5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. 249-259°C; MS (ES⁺ calculado: 426.91; encontrado: 427.46 M+H). HPLC (98.5% pureza, tiempo de retención 11.161 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.37 (br s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 6.88 (dd, 1H), 6.71 (d, 1H), 5.00 and 4.80 (m, 1H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.52-3.43 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.97 (t, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.69 (m, 2H).

Ejemplo 278

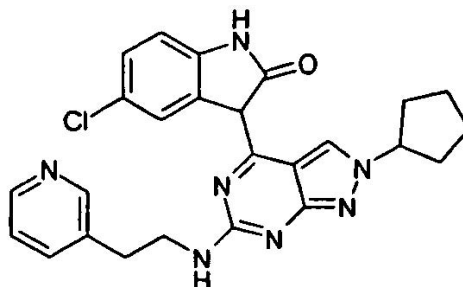
5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



m.p. 250-254.5°C; MS (ES⁺ calculado: 496.02; encontrado: 496.44 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.988 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.50 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.45 (t, 1H), 2.37 (m, 5H), 2.13 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 4H), 1.71 (m, 2H).

Ejemplo 279

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

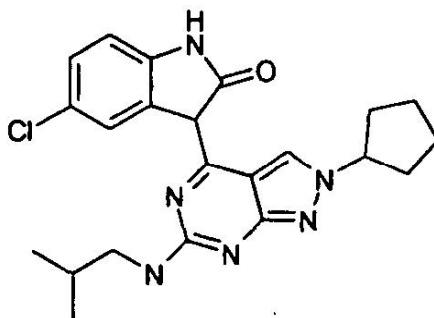


m.p. 277-281°C; MS (ES^+ calculado: 473.97; encontrado: 474.37 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 9.571

minutos - Método B); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.39 (br s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.42 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.80 (dd, 1H), 4.82 (m, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.57 (m, 0.5 H), 3.30 (m, 2H), 3.02 (m, 0.5H), 2.13 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

Ejemplo 280

5-Cloro-3-(2-ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



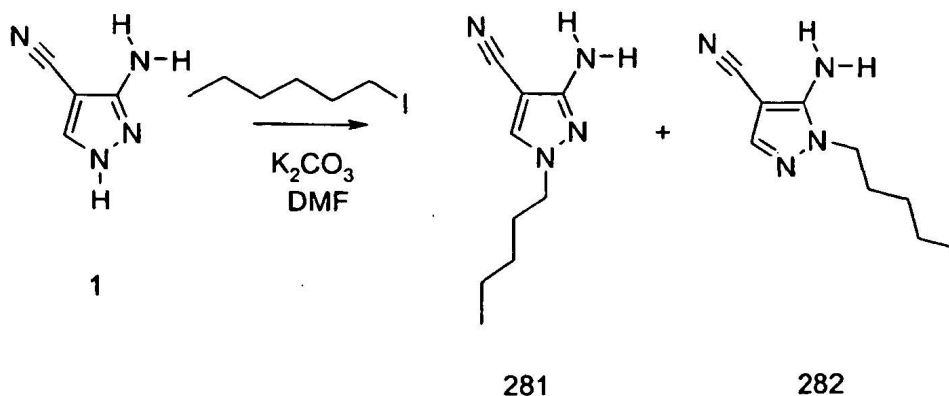
m.p. 282-286°C; MS (ES^+ calculado: 424.94; encontrado: 425.45 M+H). HPLC (99% pureza, tiempo de retención 12.303

minutos - Método B); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11.20 (br s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.02 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.68 (m, 2H).

Compuesto 281 y 282

3-Amino-1-pentil-1H-pirazol-4-carbonitrilo

5-Amino-1-pentil-1H-pirazol-4-carbonitrilo



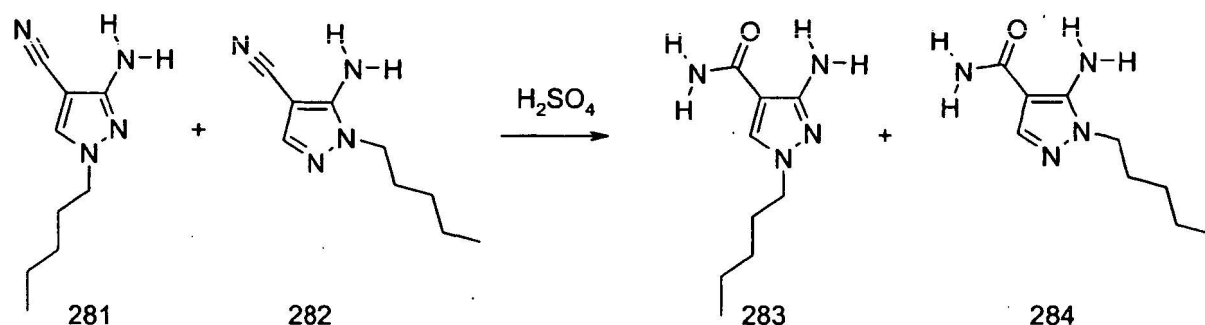
Se suspendieron 3-Amino-4-pirazolcarbonitrilo (Acros, 15 g, 0.138 mol), pentilyoduro (Acros, 24.45 ml, 0.187 mol) y carbonato de potasio anhidro (Fisher, 25.88 g, 0.187 mol) en 100 mL de DMF anhidro y se calentaron a 80° C bajo nitrógeno durante la noche. El análisis HPLCA (Método D) mostro material de partida todavía presente.

Se añadieron 9 ml adicionales (69 mmol) de entilyoduro y 9.5 g (69 mmol de K_2CO_3 a la reacción y el calentamiento continuó durante 5 horas más. Se permitió que la reacción enfriase y el DMF se retiró en un evaporador giratorio. Se añadió agua (100 mL) y los orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 X 100 mL). Las fracciones de diclorometano combinadas se lavaron con agua (50 mL) y salmuera (50 mL) y se secaron (sulfato de magnesio). La concentración de los orgánicos proporcionó un sólido naranja que contenía tanto los isómeros de pentilo como el DMF residual por análisis NMR (27.65 g, mayor que el rendimiento teórico). Esto se llevó a cabo en bruto. El HPLC (1 pico, 63%) eluye al de 9.5 minutos (Método D). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.80 (t, $J=7$, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 4H) 0.75 (t, $J=7$, 3H).

Compuesto 283 y 284

Amida de ácido 3-Amino-1-pentil-1H-pirazol-4-carboxílico

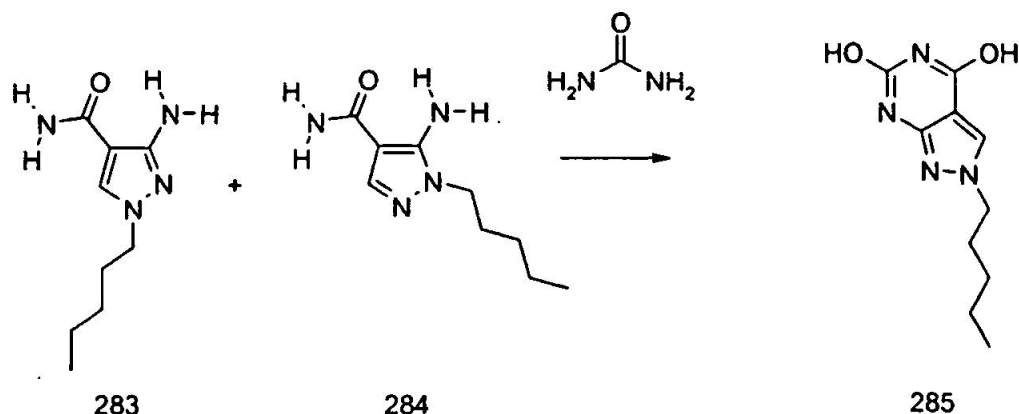
Amida de ácido 5-Amino-1-pentil-1H-pirazol-4-carboxílico



A 4 ml de H_2SO_4 a $0^\circ C$, se le añadieron 1.6 g (8.9 mmol de la mezcla bruta (Ejemplo 254 y Compuesto 255) de la reacción de alquilación anterior. Se permitió que la reacción agitase y calentase a temperatura ambiente. Después de 4 h de agitación, el sólido completo se había disuelto. La solución de ácido gruesa se añadió gota a gota al NH_4OH (acuoso) enfriado con hielo, en agitación. Se recogió el precipitado blanco resultante (1.23 g, 70%), como una mezcla de los dos isómeros, por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó al vacío. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.82 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.15 (br s, 2H), 6.65 (br s, 2H), 5.32 (s, 1H), 3.80 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.75 (t, $J=7$ Hz, 3H).

Compuesto 285

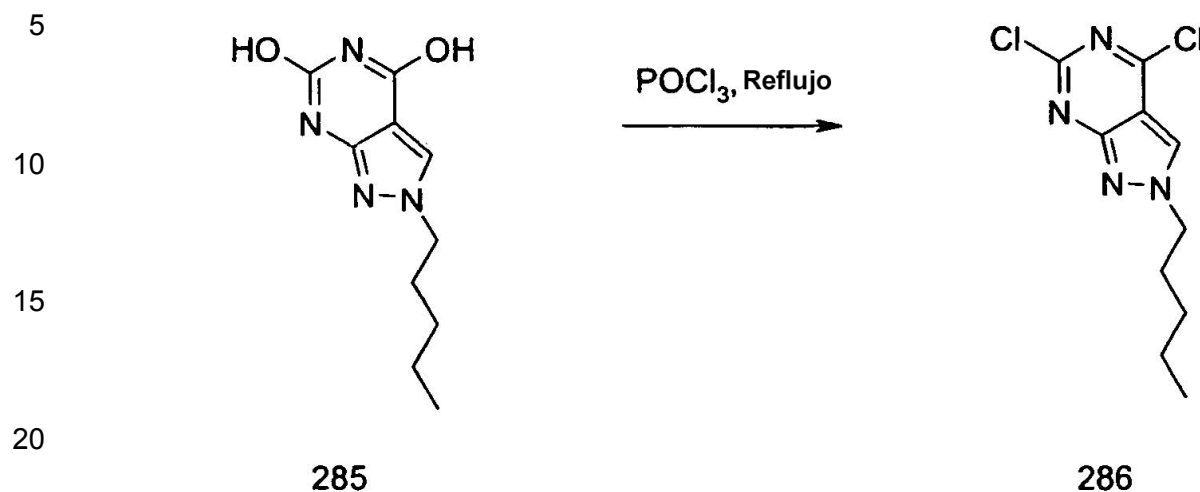
2-Pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidini-4,6-diol



En un tubo sellado se combinaron y se calentaron a $180^\circ C$ 539 mg (2.75 mmol) de la mezcla de isómeros (Compuesto 283 y Compuesto 284) de la reacción anterior y 1.65 mg (27.5 mmol) de urea. Los sólidos se volvieron un líquido blanco y después volvieron a sólido a aproximadamente 3 h del calentamiento. La reacción se enfrió a $130^\circ C$ y se añadieron 10 ml de agua. La solución acuosa se sometió a reflujo durante la noche, se enfrió a temperatura ambiente a la mañana, y se filtró. Sólo se recogió el isómero deseado como un sólido blanco (177 mg, 29%). HPLC (87%) eluye a 7.88 min. (Método B). 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 11.35 (s, 1H), 11.65 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 4.10 (t, $J=7$ Hz, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.75 (t, $J=7$ Hz, 3H).

Compuesto 286

4,6-Dicloro-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina

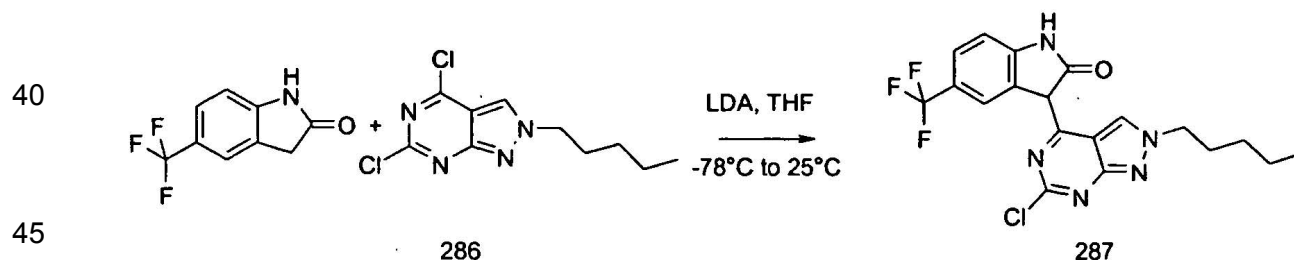


25 A 30 ml de POCl_3 , se le añadieron 1.12 g de compuesto **285** como se ha preparado anteriormente. La solución se sometió a reflujo durante 5 h y se monitorizó retirando las alícuotas, extinguiéndolas en NaHCO_3 saturado y extrayéndolas con éter. El POCl_3 fue retirado primero por evaporación giratoria y posteriormente con vacío alto durante aproximadamente 1 h. El jarabe oscuro resultante se extinguió en agua helada en agitación y la solución acuosa se hizo básica con 5% de NaOH . La solución se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con 3 x 50 ml porciones de éter. El éter combinado se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó a un sólido blanco 900 mg, (69%). El HPLC (99%) eluye a 11.78 min. (Método B). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.05 (s, 1H), 4.55 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.28 (m, 4H), 0.9 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

30

Ejemplo 287

3-(6-Cloro-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



50 A una solución en agitación de 5-trifluorometiloxindol (300 mg, 1.49 mmol) y THF (5 mL), en un matraz de 50 mL a -78°C se añadió LDA (1.86 mL, 3.73 mmol). Después de que la reacción se agitó durante 45 minutos, se añadió una solución de compuesto **286** preparado anteriormente (402 mg, 1.55 mmol) en THF (3 mL x 29 y se continuó agitando durante 1 hora a -78°C . Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h adicionales. se extinguió con NH_4Cl saturada (10 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío local a 50°C durante la noche para dar 587 mg (93%) del producto deseado como un sólido amarillo claro: mp = 267°C dec., ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.25 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.30 (m, 4H), 0.85 (t, $J = 7$ Hz, 3H); MS m/e 424 (M+1), HPLC (99% pureza, tiempo de retención 13.71 minutos, método B)

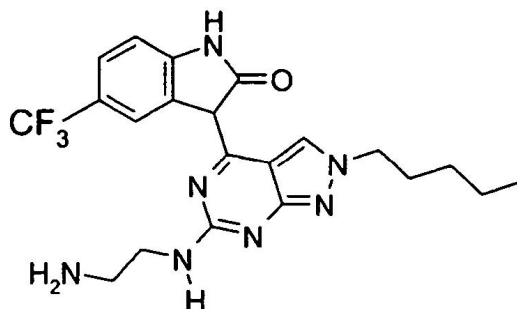
55

Procedimiento General para las Aminaciones usando Microondas -

60 En un tubo de microondas desechable de 10 ml CEM equipado con una barra de agitación, se colocaron 75 mg (0.18 mmol) de la oxidolepirazolpiridina preparada anteriormente y 2 ml de EtOH. Al tubo se le añadieron 10 eq. de la amina correspondiente y el tubo se calentó a 130°C durante 10 min en el reactor de microondas. El sólido resultante se filtró y se lavó con éter y se secó al vacío. Si no se formó ningún sólido, el EtOH se evaporó y el sólido resultante se trituró con éter, se filtró y se secó al vacío.

Ejemplo 288

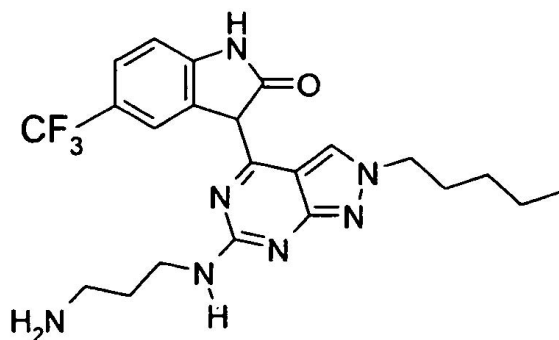
3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



Sólido amarillo (37 mg, 46 %): mp = 192°C dec., ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.08 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.7 - 3.0 (br m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 448 (M+1), HPLC (80% pureza, tiempo de retención 9.66 minutos, método B).

Ejemplo 289

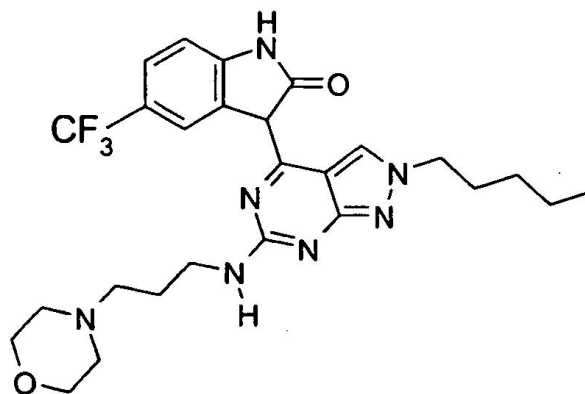
3-(6-(3-Amino-propilamino)-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



Sólido amarillo (15 mg, 16 %): mp = 235°C dec., ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (br s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 462 (M+1), HPLC (80% pureza, tiempo de retención 9.48 minutos, método B).

Ejemplo 290

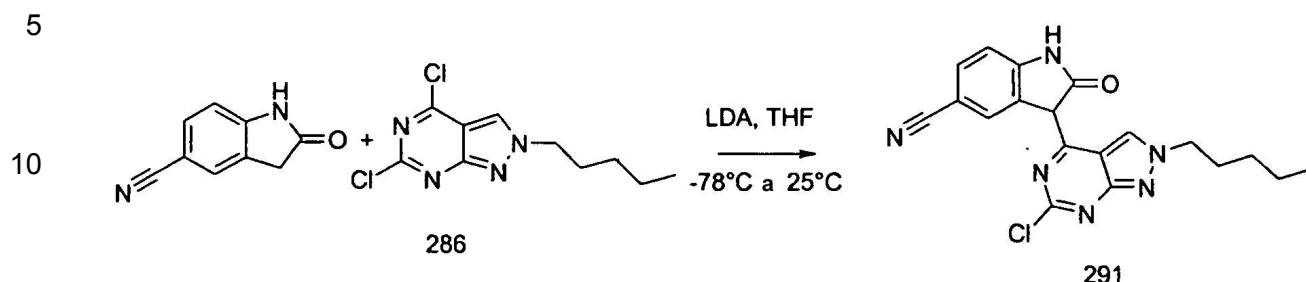
3-[6-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona



Sólido amarillo-marrón (81 mg, 85 %): mp = 230°C dec., ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 532 (M+1), HPLC (93 % pureza, tiempo de retención 10.10 minutos, método B).

Ejemplo 291

3-(6-Cloro-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



15

20

25

A una solución de 5-cianoloxindol (166 mg, 1.05 mmol) y THF (2 mL) en un matraz de 50 mL a -78° C se le añadió LDA (1.31 mL, 2.62 mmol). Después de que la reacción se agitó durante 45 minutos, se añadió una solución de compuesto **286** preparada anteriormente (290 mg, 1.11 mmol) en THF (1 mL x 2) y se continuó agitando durante 1 hora a -78° C. Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas adicionales. Se extinguió con NH₄Cl saturada (10 mL). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua, y se secó bajo vacío local a 50° C durante la noche para dar 115 mg (29%) del producto deseado como un sólido amarillo claro: mp = 254°C dec., ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.28 (br s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7 Hz, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 381 (M+1), HPLC (97% pureza, tiempo de retención 11.71 minutos, método B)

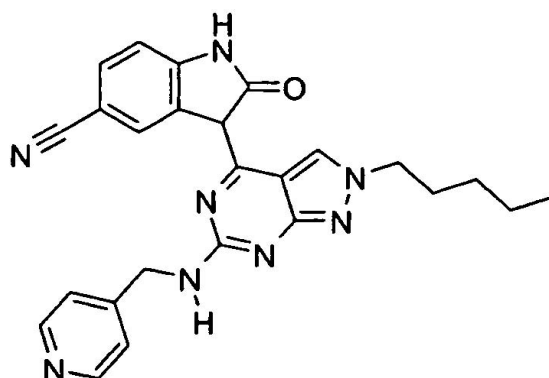
Procedimiento General para Aminaciones en tubo de Radley -

30

En un Tubo de Radley equipado con una barra de agitación, se colocaron 50 mg (0.18 mmol) de la 5-ciano oxidolpirazolpirimidina preparada anteriormente y 2 ml de 2-metoxietanol. Al tubo se le añadieron 10 eq. de la amina correspondiente y el tubo se calentó a 130° C y la reacción siguió por LC/MS. Cuando la reacción se completó, el solvente se retiró por Speedi-Vac durante la noche. El sólido resultante se suspendió en MeOH, se filtró, y se lavó con éter y se secó al vacío.

Ejemplo 292

2-Oxo-3-{2-pentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

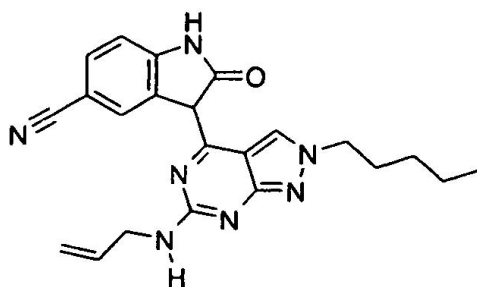


55

Sólido amarillo (39 mg, 65 %): mp = 288-290°C dec., ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.85 (br, s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 8.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 5 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 453 (M+1), HPLC (98 % pureza, tiempo de retención 7.91 minutos, método B).

Ejemplo 293

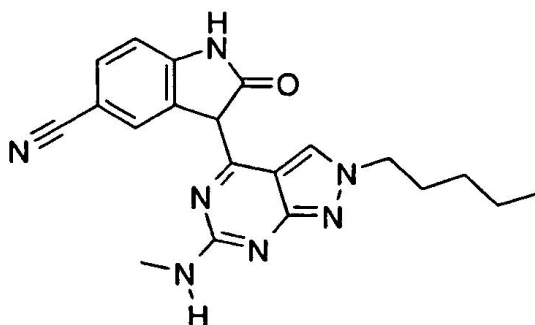
3-(6-Alilamino-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Sólido amarillo (18 mg, 65 %): mp = 265°C dec., ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.50 (br s, 2H), 8.50 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.30 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 402 (M+1), HPLC (99 % pureza, tiempo de retención 9.93 minutos, método B).

Ejemplo 294

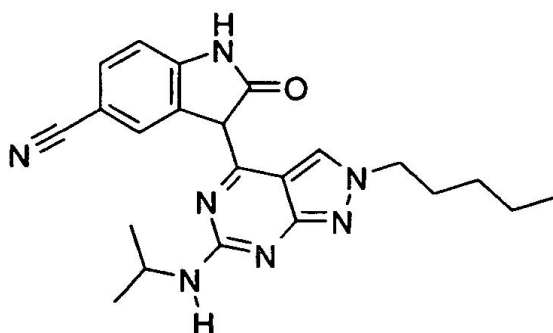
3-(6-Metilamino-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



Sólido amarillo (32 mg, 65 %): mp = >310°C, ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.75 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.80 (m, 2H), 3.0 (s, 3H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (m, 4H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 376 (M+1), HPLC (95 % pureza, tiempo de retención 8.81 minutos, método B).

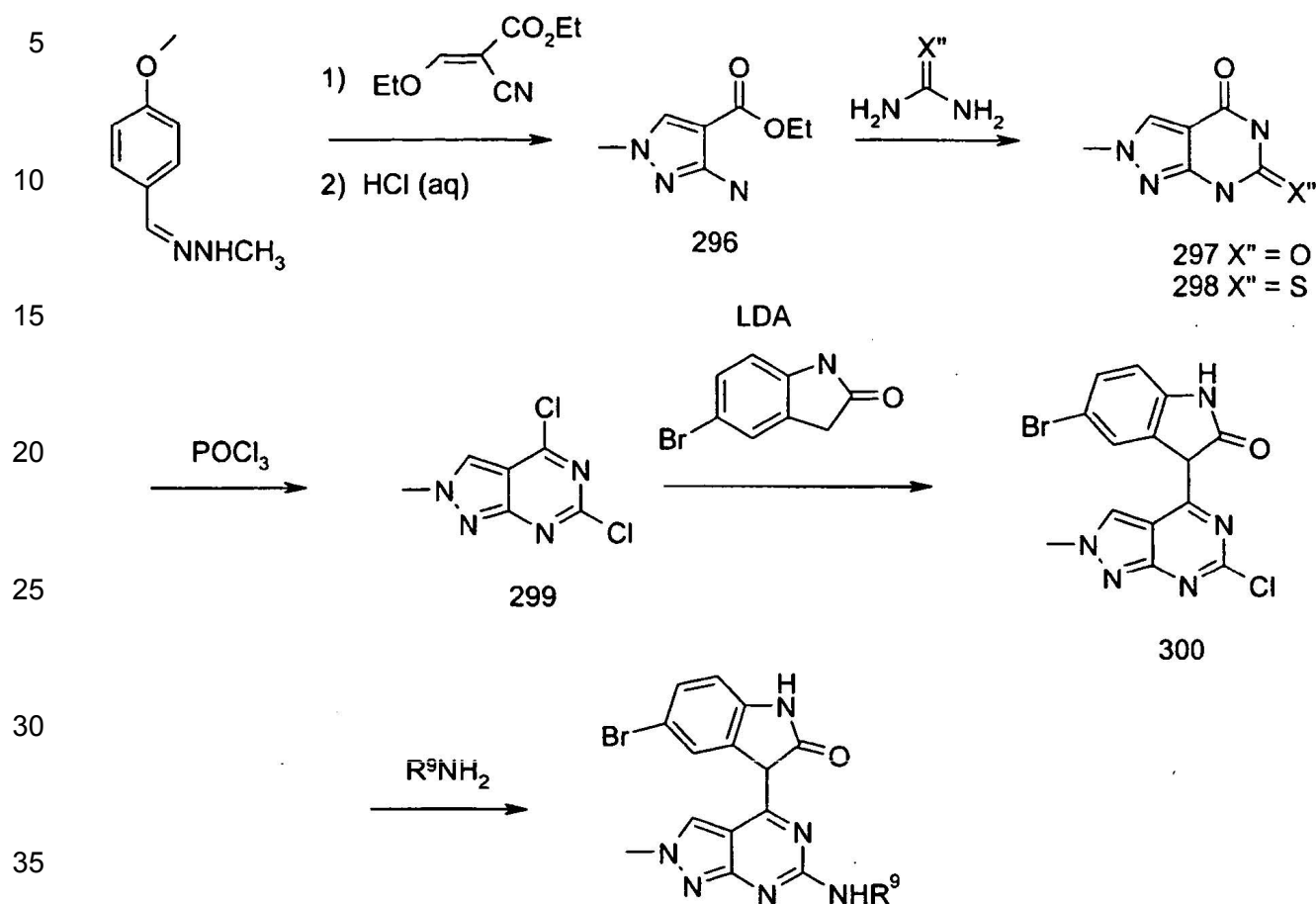
Ejemplo 295

3-(6-Isopropilamino-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indole-5-carbonitrilo



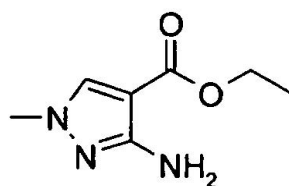
Sólido amarillo (11 mg, 20 %): mp = 199°C dec., ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.30 (d, J = 10 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 10 Hz, 1H), 4.80 (m, 5H), 1.82 (m, 4H), 1.25 (m, 7H), 0.85 (t, J = 7 Hz, 3H); MS m/e 404 (M+1), HPLC (95 % pureza, tiempo de retención 9.97 minutos, método B).

Esquema 6



Compuesto 296

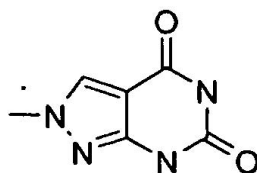
Ester etílico de ácido 3-Amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico



Se sometieron a reflujo metilhidrazina (5.90 g, 128 mmol) y p-anisaldehído (17.43 g, 128 mmol) en 100 mL de benceno seco empleando una trampa Dean-Start para retirar el agua. Después de 24 horas los orgánicos se concentraron y la reacción se constituyó por la adición de 50 mL de benceno anhidro. Se añadió gota a gota etoximetilencianoacetato etílico (21.65 g, 128 mmol) en 50 mL de benceno anhidro y la mezcla se sometió a reflujo durante una hora. La reacción se concentró y los orgánicos restantes se trituraron con etanol para proporcionar un sólido después del filtrado. A este sólido se le añadieron aproximadamente 100 mL de etanol y 17 mL de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se agitó ½ hora a 80° C momento en el que la reacción se volvió homogénea. La reacción se concentró y el producto obtenido se trituró con aproximadamente 500 mL de éter etílico en ebullición durante una hora para eliminar el anisaldehído. El sólido suspendido se filtró y se disolvió en cloroformo (aproximadamente 250 mL). La solución de cloroformo se lavó con solución de bicarbonato sódico saturada y se secó. (sulfato de magnesio) y se concentró para proporcionar 19.66 g (91%) de un sólido color melocotón. Compuesto **296** que se usó en pasos sucesivos sin purificación.

Compuesto 297

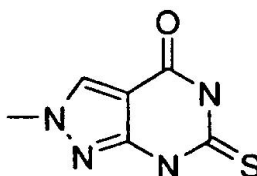
2-Metil-2,7-dihidropirazol[3,4-d]pirimidina-4,6-diona



El compuesto **296** (2 g, 11.8 mmol) se fundió a 200° C con 6 g de urea (exceso amplio) durante dos horas. Se permitió que la reacción enfriase a 40° C y se añadieron 20 mL de agua. La mezcla fue entonces hervida durante 1 hora y agitada a temperatura ambiente durante la noche. La filtración y el secado al vacío proporcionaron 1.86 g (95%) de un sólido blanco. Compuesto **297**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 166.14; encontrado: 167.24 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 2.103 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.34 (br s, 1H), 10.66 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 3.82 (s, 3H).

Compuesto 298

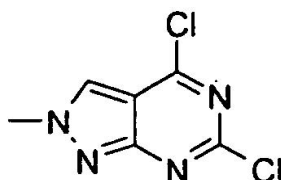
2-Metil-6-tioxo-2,5,6,7-tetrahidropirazol[3,4-d]pirimidin-4-ona



El compuesto **296** (2 g, 11.8 mmol) se fundió a 200° C con 6 g de tiourea (exceso amplio) durante dos horas. Se permitió que la reacción enfriase a 40° C y se añadieron 50 mL de agua. La mezcla fue entonces hervida durante la noche. La filtración y el secado al vacío proporcionaron 1.06 g (49%) de un sólido blanco. Compuesto **298**: mp >300°C; MS (ES⁺ calculado: 182.20; encontrado: 183.18 M+H). HPLC (100% pureza, tiempo de retención 5.328 minutos - Método D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.05 (br s, 1H), 12.86 (br s, 1H), 8.70 (s, 1H), 3.88 (s, 3H).

Compuesto 299

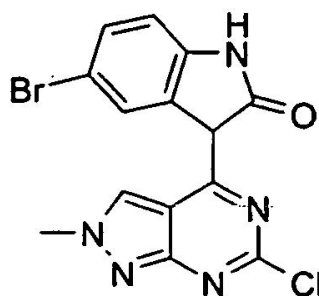
4,6-Dicloro-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidina



El Compuesto **297** (1.04 g, 5.7 mmol) se sometió a reflujo bajo argón con 50 mL de oxiclورو de fósforo durante 24 horas. Después de la introducción de una pipeta para análisis, la suspensión se volvió homogénea después de aproximadamente una hora. Después de la homogeneidad la reacción se sometió a reflujo una hora adicional. El exceso de oxiclورو de fósforo fue después retirado escrupulosamente al vacío (vacío alto). Se añadió hielo y la mezcla se neutralizó a base por la adición de solución de hidróxido de sodio 10N. Se retiró un sólido amarillo por filtración y se secó al vacío para proporcionar 0.76 g (66%). compuesto **299**: MS (ES⁺ calculado: 203.03; encontrado: 203.19 M+H). HPLC (67% pureza - pdt se descompone en columna de hplc, tiempo de retención 6.895 minutos - Método A); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.02 (s, 1H), 4.23 (s, 3H).

Ejemplo 300

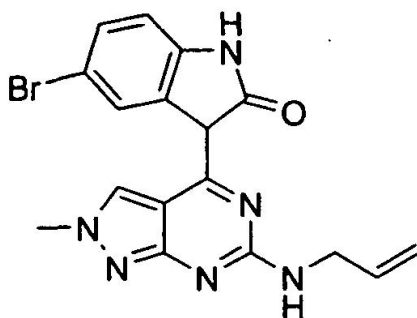
5-Bromo-3-(6-cloro-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



A 5-bromooxindol (212 mg, 1.0 mmol) en 5 mL de tetrahidrofurano anhidro a -78°C bajo argón se le añadió diisopropilamida de litio (1.05 mL) de una solución 2.0M en THF/hexano, 2.1 mmol) gota a gota. La solución se agitó diez minutos y el Compuesto **299** (202 mg, 1.0 mmol) se añadió en una porción. se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente momento en el que se añadieron 2 mL de N-metilpirrolidinona para promover la homogeneidad. Tuvo lugar la disolución y la reacción se agitó durante 90 minutos. La reacción se concentró y el solvente residual se retiró por liofilización. Los orgánicos resultantes se aplicaron a gel de sílice y se eluyeron (gradiente de 1 al 10% metanol:diclorometano) para proporcionar 275 mg (763%) de un sólido naranja. Ejemplo 300: mp $>300^{\circ}\text{C}$; MS (ES+calculado: 378.62; encontrado: 380.02 M+H). HPLC (78% pureza, tiempo de retención 11.002 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.47 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.14 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.40 (m, 1H).

Ejemplo 301

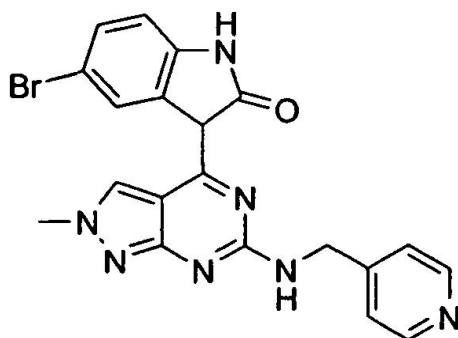
3-(6-Alilamino-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se combinaron el Ejemplo **300** (30 mg, 0.085 mmol), alilamina (46 mg, 0.90 mmol) y metoxietanol (2 mL) y se calentaron en un tubo sellado a 130°C durante la noche. La reacción se concentró para proporcionar un sólido que se trituró con 1 mL de metanol. La filtración y el secado proporcionaron 19 mg (60%) de un sólido amarillo. Ejemplo **301**: mp $336-340^{\circ}\text{C}$; MS (ES+calculado: 399.25; encontrado: 400.77 M+H). HPLC (96% pureza, tiempo de retención 9.036 minutos - Método B); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.35 (s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 6.99 (d, J=8Hz, 1H), 6.65 (d, J=8Hz, 1H), 6.05 n(m, 1H), 5.31 (d, J=17Hz, 1H), 5.16 (d, J=10Hz, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.92 (s, 3H).

Ejemplo 302

5-Bromo-3-{2-metil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

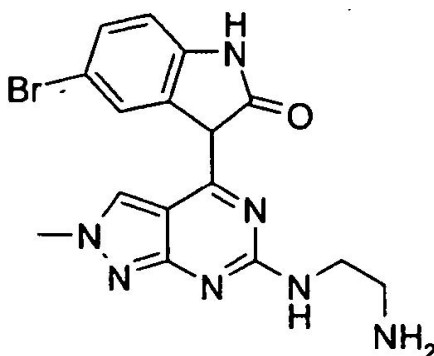


El Ejemplo **302** se preparó como una goma de la reacción del Ejemplo **300** y 4-aminometilpiridina. Rendimiento: 12mg (33%). Ejemplo **302**: MS (ES⁺calculado: 450.30; encontrado: 451.79 M+H). HPLC (93% pureza, tiempo de retención 7.220

minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 11.50 (br s, 1H), 9.99(s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 67.60-7.17 (m, 4H), 6.90(m, 1H), 6.62 (m, 1H), 64.10-3.90 (m, 3H), 3.92 (s, 3H).

Ejemplo 303

3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona



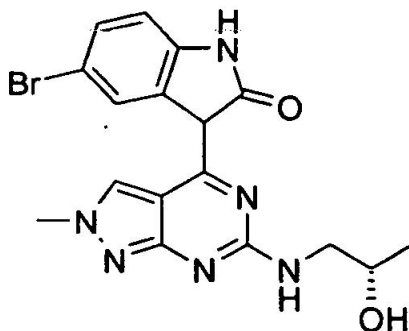
El Ejemplo **303** se preparó reaccionando el Ejemplo **303** y etilendiamina. Rendimiento: 19 mg (59%).

Ejemplo 303:

mp 260-2°C; MS (ES⁺calculado: 402.26; encontrado: 403.79 M+H). HPLC (86% pureza, tiempo de retención 7.036 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 9.56 (br s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.43 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.60-3.20 (m, 7H).

Ejemplo 304

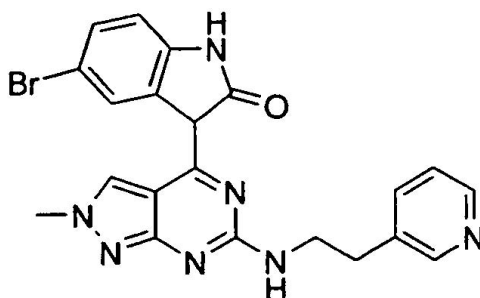
5-Bromo-3-[6-(2-hiroxiopropilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **304** se preparó de la reacción del Ejemplo **300** y (S)-2-hidroxi-1-aminopropano. Rendimiento: 16 mg (48%). Ejemplo **304**: mp 338-40°C; MS (ES⁺calculado: 417.27; encontrado: 418.72 M+H). HPLC (97% pureza, tiempo de retención 7.743 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d⁶): δ 10.00 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.00 (d, J=8Hz, 1H), 6.67 (d, J=8Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.70-3.20 (m, 4H), 1.22 (m, 3H).

Ejemplo 305

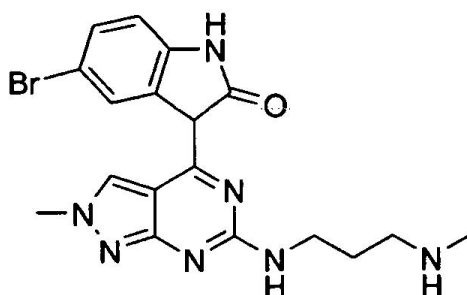
5-Bromo-3-[2-metil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



El Ejemplo **300** (30 mg, 0.08 mmol) y 3-2' aminoetil)piridina (98 mg, 0.80 mmol) en 2 mL de etanol se sometió a reacción a 130° C en un microondas durante diez minutos. Al enfriarse se recogió por filtración un sólido marrón mostaza. Se lavó con etanol y se secó al vacío para proporcionar 24 mg (65%). Ejemplo **305**: mp 314-7°C; MS (ES⁺ calculado: 464.33; encontrado: 465.78 M+H). HPLC (96% pureza, tiempo de retención 7.201 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.89 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.60-8.40 (m, 3H), 7.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 6.94 (d, J=8Hz, 1H), 6.80 (br s, 1H), 6.64 (d, J=8Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85-2.80 (m, 5H).

Ejemplo 306

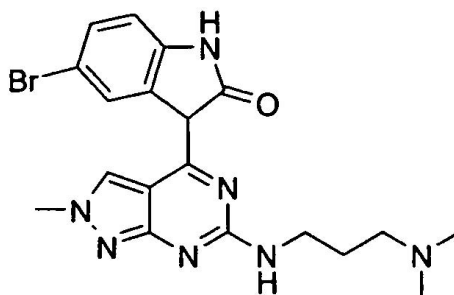
S-Bromo-3-[2-metil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



De una manera similar al Ejemplo **305**, el Ejemplo **306** protegido por BOC se preparó de la reacción del Ejemplo **300** y ácido-t-butil éster N-(3-aminopropil)-N-metilcarbámico. el producto obtenido por filtración de la solución etanólica se recogió en 4 mL de ácido clorhídrico 4N:dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se concentró y el sólido se trituró con éter etílico para proporcionar después de la filtración 17 mg (46%) de un sólido amarillo - aislado como la sal de hidrocloreuro. mp 271-273°C; MS (ES⁺ calculado: 430.31; encontrado: 431.91 M+H). HPLC (92% pureza, tiempo de retención 8.228 minutos - Método D); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.10 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.38 (d, J=7Hz, 3H), 3.78-1.80 (m, 9H).

Ejemplo 307

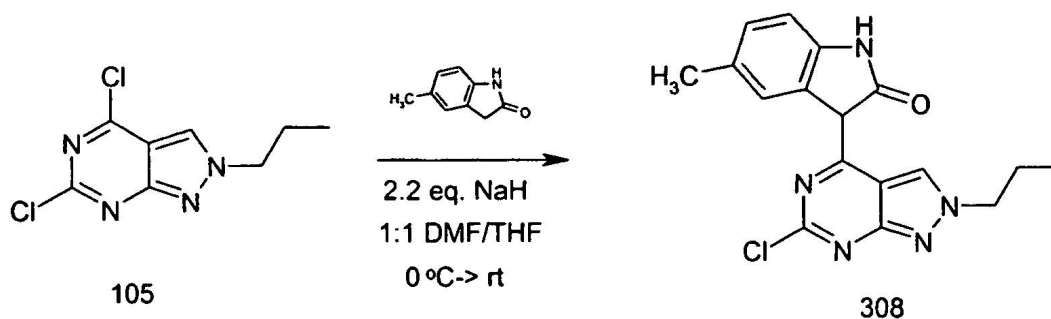
5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



De una manera similar a la preparación del Ejemplo **305**, el Ejemplo **307** se preparó de la reacción de **300** y N,N-dimetilpropilendiamina en etanol para proporcionar 10 mg (28%) de un sólido amarillo. Ejemplo **307**: mp 310-12°C (dec); MS (ES⁺ calculado: 444.34; encontrado: 445.88 M+H). HPLC (97% pureza, tiempo de retención 7.155 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.93 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 6.97 (d, J=8Hz, 1H), 6.65 (d, J=8Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 1.81 (m, 2H).

Ejemplo 308

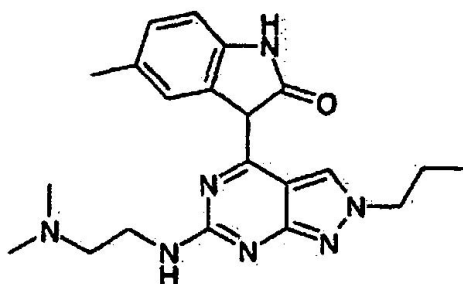
3-(6-Cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-metil-1,3-dihidroindol-2-ona



Una solución de 5-metiloxindol (147 mg, 1.0 mmol) y compuesto **105** (231 mg, 1.0 mmol) en 2 mL de THF seco y 2 mL de DMF seco se enfrió a 0° C, y se añadió una dispersión de 60% de NaH en aceite mineral (80 mg, 2.0 mmol). Después de que la evolución del hidrógeno cesó, se permitió que la mezcla de la reacción calentase a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se agitó bajo N₂ durante 2 días. La reacción homogénea amarilla oscura se extinguió con NH₄Cl saturada, y se formó un precipitado amarillo. El precipitado se lavó con agua, y se permitió que el producto secase al aire. El producto bruto se suspendió entonces en éter dietílico, y el sólido amarillo se recuperó por filtración proporcionando g (80%) del producto: mp 275-80 °C. ¹H NMR (400 MHz, TFA-*d*): δ 9.68 (s, 1H), 8.41 (br. s, 1H), 8.09 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 8.02(d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 5.33(q, *J*= 6.3 Hz, 2 H), 3.30 (s, 3H), 2.97(dq, *J*=6.3,7.1 Hz), 1.93(t, *J*= 7.1 Hz).

Ejemplo 309

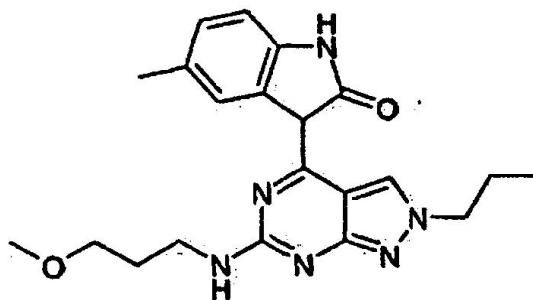
3-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento de microondas como se ha descrito anteriormente, la mezcla de la reacción homogénea se trituró con hexanos para precipitar el producto de la solución. La filtración y el lavado de éter proporcionaron el producto (15 mg, 33% rendimiento) como un sólido amarillo; mp 255-7 °C. ¹H NMR (400 MHz, TFA-*d*): δ 8.83 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.34 (d, *J*= 8.3 Hz, 1H), 7.22 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H), 4.48 (m, 2H), 4.36 (q, *J*= 7.1 Hz, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.30 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.19 (dt, *J*= 7.1,7.1 Hz, 2H), 1.20 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H).

Ejemplo 310

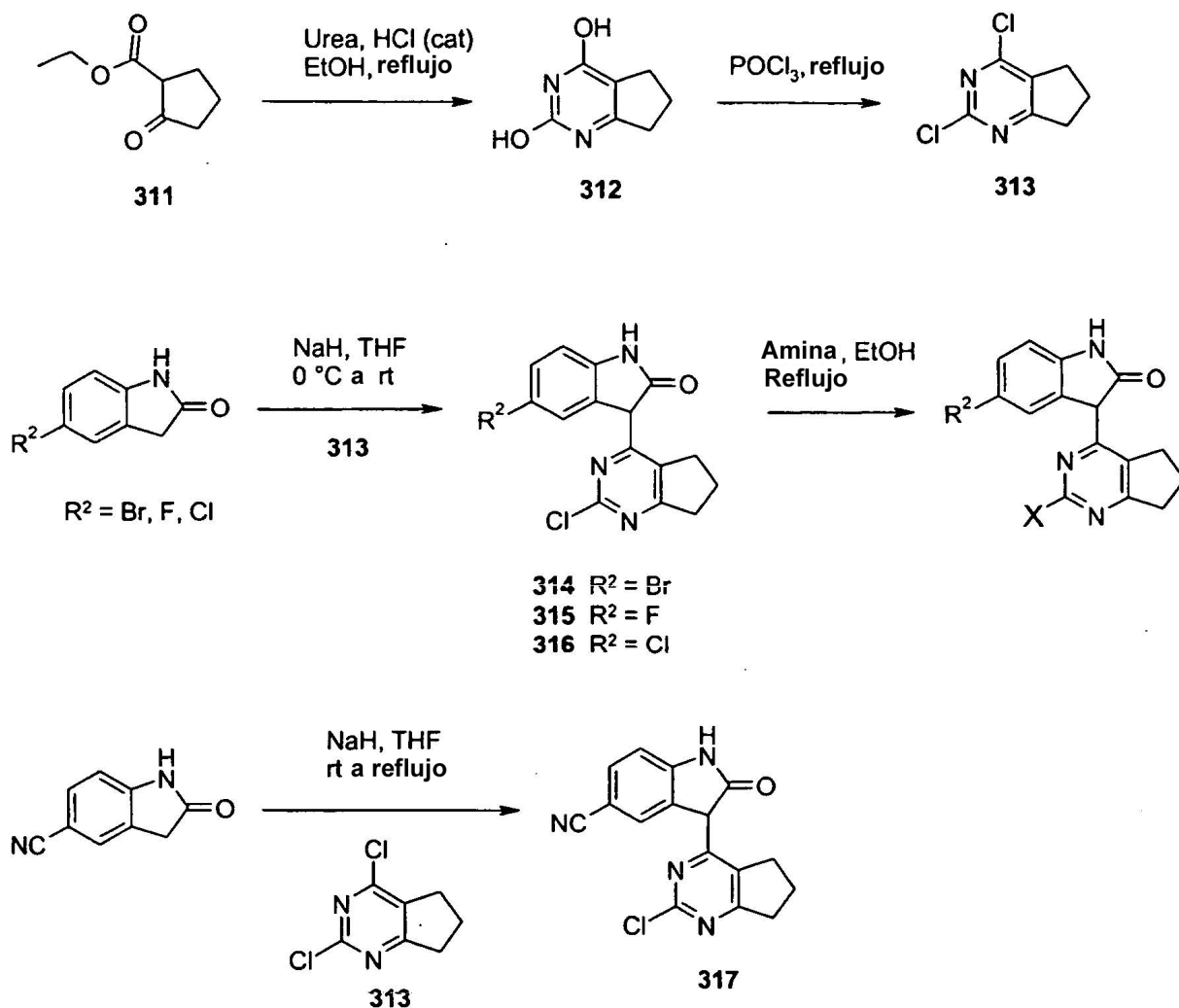
3-[6-(3-Metoxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona



Usando el procedimiento de microondas descrito para el Ejemplo **309**, el precipitado amarillo se recuperó por filtración, y el sólido se lavó con agua para proporcionar el producto (25 mg, 54%); mp 286-8 °C. ¹H NMR (400

MHz, TFA-*d*): δ 8.75 (s, 1H), 7.59 (br. s, 1H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.41 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.33 (m, 2H), 2.11 (dt, J = 6.8, 7.4 Hz, 2H), 1.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H).

Esquema 7



Compuesto 312

6,7-Dihidro-5H-ciclopentapirimidina-2,4-diol

A un matraz de 100 mL se le añadió 2-oxociclopentanocarboxilato etílico **311** (10 mL, 67.2 mmol), urea (6.07 g, 101 mmol), etanol (10 mL) y HCl concentrado (1 mL). Después de que la mezcla se calentase a reflujo durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente. El etanol se decantó y el cristalino blanco restante se calentó a reflujo en un 5% de solución de NaOH (25 mL) durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración. Se lavó con agua y se secó para dar 6.77 g (66%) del compuesto del título **312**: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 1.98-1.91 (m, 2H); MS (m/e) 153 (M + 1).

Compuesto 313

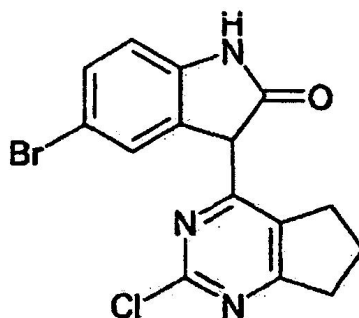
2,4-Dicloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidina

A un matraz de 100 mL se le añadió el compuesto **312** (3.00 g, 19.7 mmol) y POCl₃ (15 mL). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo gomoso se extinguió en agua helada y la precipitación resultante se recogió por

filtración. Se lavó con agua y se secó para dar 3.10 g (83%) del compuesto del título **313**. Compuesto **313**: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3.03 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.17-2.09 (m, 2H); MS (m/e) 190 (M + 1).

Ejemplo 314

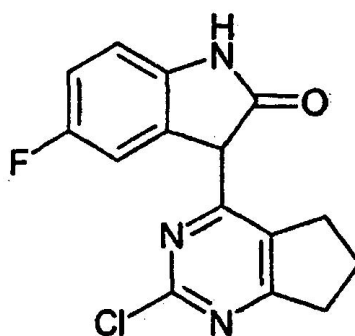
5-Bromo-3-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



A una mezcla en agitación de NaH (480 mg, 12.0 mmol) en THF (20 mL) a 0° C se le añadió 5-bromooxindol (1.00 g, 4.72 mmol) en porciones. Se usó THF adicional (5 mL x 3) para asegurarse que todo el oxindol se añadía en el matraz de reacción. Después de agitarse durante 50 minutos, se añadió una solución de compuesto **313** (892 mg, 4.72 mmol) en THF (5 mL x 3). Se continuó agitando la reacción durante 1 hora a 0° C y 2.5 horas a temperatura ambiente. Una solución de NH_4Cl saturada (50 mL) se añadió en la reacción y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se trituró con MeOH y se secó para dar 1.27 g (4%) del Ejemplo del título **314**. **Ejemplo 314**: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.83 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.87 (m, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.02-2.76 (m, 4H), 2.13-2.03 (m, 2H); MS (m/e) 365 (M + 1), 366 (M + 2).

Ejemplo 315

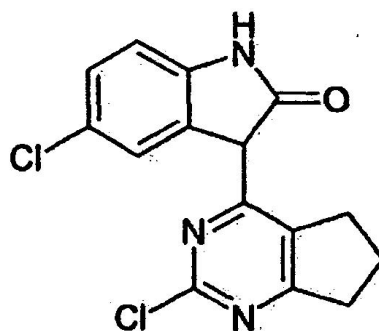
3-(2-Cloro-6, 7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona



Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.74 (s, 1H), 7.11-6.89 (m, 3H), 5.09 (s, 1H), 3.00-2.73 (m, 4H), 2.12-2.03 (m, 2H); MS (m/e) 304 (M + 1).

Ejemplo 316

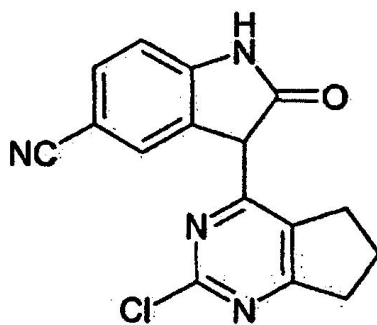
5-Cloro-3-(2-cloro-6, 7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Datos experimentales: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.82 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.02-2.76 (m, 4H), 2.10 (m, 2H); MS (m/e) 320 (M + 1).

Ejemplo 317

3-(2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo



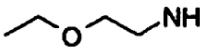
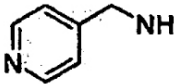
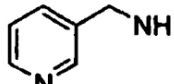
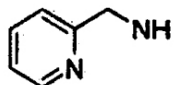
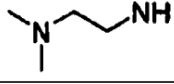
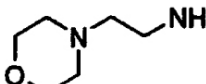
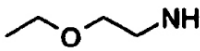
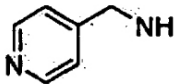
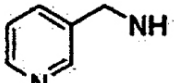
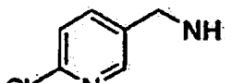
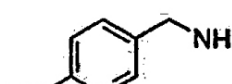
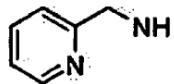
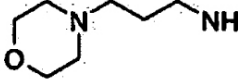
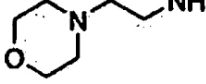
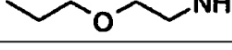
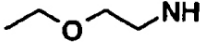
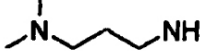
A una mezcla de 5-cianooxindol (1.00 g, 6.32 mmol) y NaH (650 mg, 16.3 mmol) se le añadió THF (20 mL). Después de que la mezcla de la reacción se agitase durante 45 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de **313** (1.20 g, 6.32 mmol) en THF (10 mL). La reacción se calentó a reflujo durante 2 horas, y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió lentamente agua (30 mL) a la reacción, y se acidificó a pH ~ 3 con HCl concentrado. El precipitado resultante se recogió por filtración. Se lavó con agua, MeOH, y se secó para dar 1.31 g (67%) del Ejemplo deseado **317**. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.18 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.10 (m, 2H); MS (m/e) 311 (M + 1).

Los siguientes Ejemplos 318-354 en la Tabla 5 se prepararon de acuerdo con los procedimientos divulgados en la presente incluyendo el uso de métodos conocidos generalmente por alguien experto en la técnica.

Tabla 5

Ejemplo	R ²	X
318	F	

(continuada)

Ejemplo	R ²	X
319	F	
320	F	
321	F	
322	F	
323	Cl	
324	Cl	
325	Cl	
326	Cl	
327	Cl	
328	Cl	
329	Cl	
330	Cl	
331	Br	
332	Br	
333	Br	
334	Br	
335	Br	

(continuada)

Ejemplo	R ²	X
336	Br	
337	Br	
338	Br	
339	Br	
340	CN	
341	CN	
342	CN	
343	CN	
344	CN	
345	CN	
346	CN	
347	CN	
348	CN	
349	CN	
350	CN	
351	CN	

(continuada)

Ejemplo	R ²	X
352	CN	
353	CN	
354	CN	

Ejemplo 318

5-Fluoro-3-[2-(2-morfolin-4-iletilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.41 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 3.58 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 398 (M + 1).

Ejemplo 319

3-[2-(2-Etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.41 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.38 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.21 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.11 (m, 3H); MS (m/e) 357 (M + 1).

Ejemplo 320

5-Fluoro-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.63 (s, 1H), 10.59 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.39 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.80 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.01 (m, 2H); MS (m/e) 376 (M + 1).

Ejemplo 321

5-Fluoro-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.60 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 6.79 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 376 (M + 1).

Ejemplo 322

5-Fluoro-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.58 (s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 6.66 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.01 (m, 2H); MS (m/e) 376 (M + 1).

Ejemplo 323

5-Cloro-3-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 372 (M + 1).

Ejemplo 324

5-Cloro-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

5 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.33 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 414 (M + 1).

Ejemplo 325

10 5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.29 (s, 1H), 10.63 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 6.85 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.11 (m, 3H); MS (m/e) 373 (M + 1).

Ejemplo 326

15 5-Cloro-3-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

20 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.54 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 4.57 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 392 (M + 1).

Ejemplo 327

25 5-Cloro-3-[2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.49 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.37 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.56 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 392 (M + 1).

Ejemplo 328

30 5-Cloro-3-[2-[(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

35 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.52 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.55 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 426 (M + 1).

Ejemplo 329

40 5-Cloro-3-[2-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.57 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.78 (s, 2H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 6.67 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 460 (M + 1).

Ejemplo 330

45 5-Cloro-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

50 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.46 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.85 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 392 (M + 1).

Ejemplo 331

55 5-Bromo-3-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.35 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.36 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); MS (m/e) 472 (M).

Ejemplo 332

60 5-Bromo-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

65 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 15.30 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.8.1 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 458 (M).

Ejemplo 333

5-Bromo-3-[2-(2-propoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.26 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.85 (m, 3H); MS (m/e) 431 (M).

Ejemplo 334

5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.24 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.11 (m, 3H); MS (m/e) 417 (M).

Ejemplo 335

5-Bromo-3-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.23 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.70 (m, 2H); MS (m/e) 430 (M).

Ejemplo 336

5-Bromo-3-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.55 (s, 1H), 10.72 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.57 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 436 (M).

Ejemplo 337

5-Bromo-3-[2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.44 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.02 (m, 2H); MS (m/e) 436 (M).

Ejemplo 338

5-Bromo-3-[2-[(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.49 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.68 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 470 (M).

Ejemplo 339

5-Bromo-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.46 (s, 1H), 10.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.79 (m, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 436 (M).

Ejemplo 340

3-[2-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.13 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.36 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.73 (m, 2H); MS (m/e) 419 (M + 1).

Ejemplo 341

3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.04 (s, 1H), 11.03 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.04 (m, 2H); MS (m/e) 405 (M + 1).

5

Ejemplo 342

3-[2-(3-Dimetilamino-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

10 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.90 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.18 (s, 6H) 2.02 (m, 2H), 1.72 (m, 2H); MS (m/e) 377 (M + 1).

Ejemplo 343

15 2-Oxo-3-[2-(2-propoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

20 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.02 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.50 (m, 2H), 0.85 (m, 3H); MS (m/e) 378 (M + 1).

Ejemplo 344

3-[2-(2-Etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

25 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14.99 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.53 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.12 (m, 3H); MS (m/e) 364 (M + 1).

Ejemplo 345

30 2-Oxo-3-[2-(2-piridin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (m/e) 397 (M + 1).

Ejemplo 346

2-Oxo-3-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

40 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.05 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.05 (m, 2H); MS (m/e) 397 (M + 1).

Ejemplo 347

2-Oxo-3-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

45 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.30 (s, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.59 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (m/e) 383 (M + 1).

Ejemplo 348

2-Oxo-3-[2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

50 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.26 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.47 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.37 (in, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.58 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.04 (m, 2H); MS (m/e) 383 (M + 1).

55

Ejemplo 349

2-Oxo-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

60 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.17 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 4.65 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.03 (m, 2H); MS (m/e) 383 (M + 1).

Ejemplo 350

65

2-Oxo-3-[2-(piridin-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.86 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.07 (m, 2H); MS (m/e) 369 (M + 1).

Ejemplo 351

3-[2-(6-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.40 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.06 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.07 (m, 2H); MS (m/e) 387 (M + 1).

Ejemplo 352

3-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15.39 (s, 1H), 11.12 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 8.33 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.26 (m, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.08 (m, 2H); MS (m/e) 399 (M + 1).

Ejemplo 353

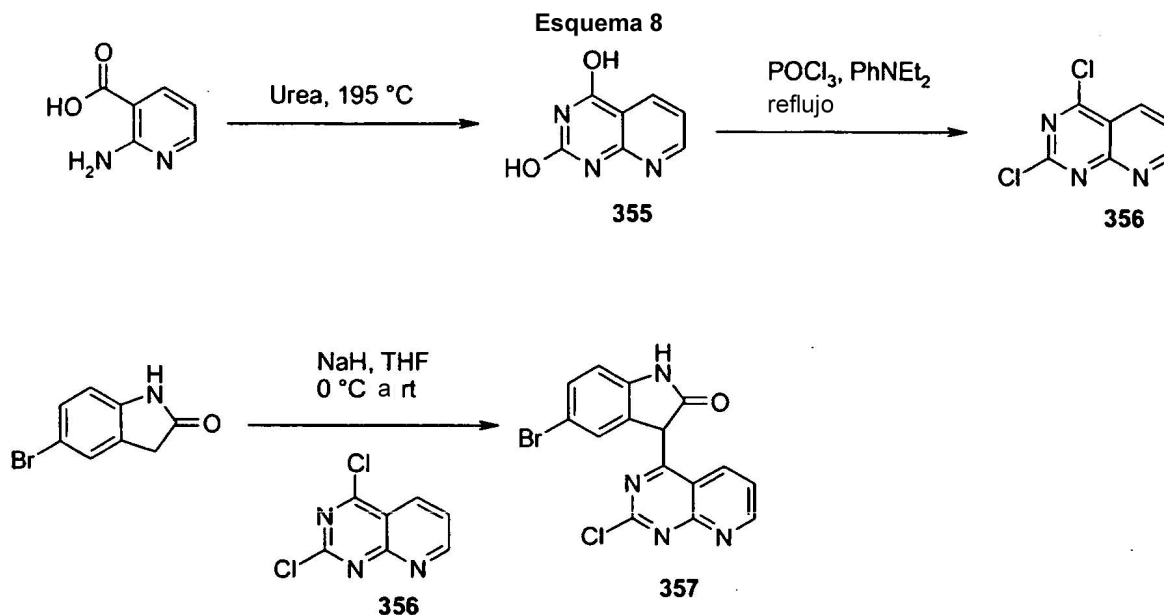
3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.29 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.05 (m, 2H); MS (m/e) 375 (M + 1).

Ejemplo 354

2-Oxo-3-(2-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.22 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.67 (m, 2H), 1.94 (m, 2H); MS (m/e) 361 (M + 1).



Compuesto 355

Pirido[2,3-d]pirimidina-2,4-diol

Se calentó una mezcla de ácido 2-aminonicotínico (5.00 g, 36.2 mmol) y urea (10.9 g, 181 mmol) en un matraz de 100 mL a 195° C durante 1.5 horas. Después de que la reacción se enfriase a temperatura ambiente, se añadió NaOH (1.45 g, 36.2 mmol) y agua (50 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 horas y se enfrió a

temperatura ambiente. La solución de la reacción se acidificó a pH4, el precipitado resultante se recogió por filtración. Se lavó con agua y se secó para dar 4.49 g (76%) del Compuesto de título **335**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.24 (m, 1H).

5 Compuesto 356

2,4-Dicloro-pirido[2,3-d]pirimidina

A un matraz de 100 mL se le añadió Compuesto **355** (500 mg, 3.06 mmol), *N,N*-dietilanilina (1 mL), y POCl_3 (10 mL). La mezcla de la reacción se calentó a reflujo durante 5.5 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo se extinguió con agua helada (50 mL) y fue extraído inmediatamente con CHCl_3 (50 mL X 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron para dar en bruto el Compuesto del título **356**. El material se usó para el siguiente paso sin purificación.

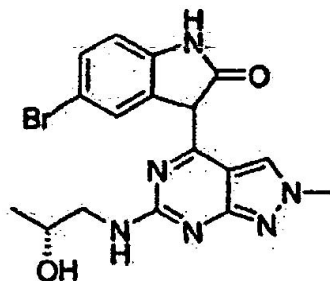
Ejemplo 357

5-Bromo-3-(2-cloro-pirido[2,3-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

A una mezcla en agitación de NaH (260 mg, 6.50 mmol) en THF (20 mL) a 0° C se le añadió 5-bromooxindol (551 g, 2.60 mmol) en porciones. Se usó THF adicional (5 mL x 2) para asegurarse de que todo el oxindol se añadió al matraz de reacción. Después de agitarse durante 1 hora, se añadió una solución de compuesto bruto **356** en THF (5 mL x 3). La reacción se continuó agitando durante 1 hora a 0° C y 24 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución de NH_4Cl saturada (30 mL) en la reacción y el precipitado rojo resultante se recogió por filtración. Se secó para dar 361 mg (37%) del Ejemplo del título **357**. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.73 (m, 1H); MS (m/e) 376 (M+1).

Ejemplo 358

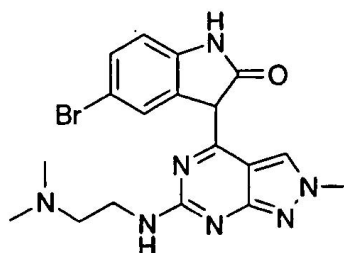
5-Bromo-3-[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo **300** (30 mg, 0.079 mmol) y (R)-(-)-1-amino-2-propanol (62 μL , 0.79 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para dar 22 mg (67%) de un sólido amarillo brillante. mp 298-301°C; MS (ES $^+$ calculado: 417.27; encontrado: 417.61, 418.73 M+H). HPLC (91%) pureza, tiempo de retención 2.484 minutos -Método C); ^1H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.75 (s, 1H), 8.4 (s, 1H), 7.55 (br d, 1H), 7.1 (br s, 1H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 1.6 (d, 2H).

Ejemplo 359

5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

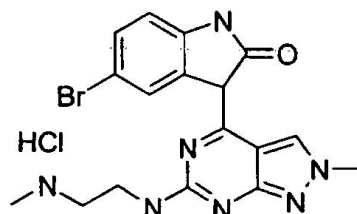


Se calentaron el Ejemplo **300** (30 mg, 0.079 mmol) y *N,N*-dimetilaminoetilamina (69 mL, 0.79 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de

reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 14 mg (41%) de un sólido marrón. mp 279-289°C; MS (ES⁺ calculado: 430.31; encontrado: 430.67, 431.82 M+H). HPLC (88%) pureza, tiempo de retención 2.375 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.81 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 9 Hz, 1H) 7.24 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.37 (m, 2H), 4.31 (s, 3H), 3.94 (m, 3H), 3.30 (s, 6H), 3.26 (s, 1H).

Ejemplo 360

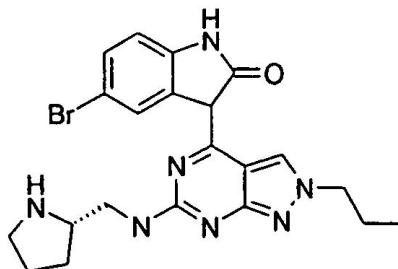
Sal de hidrocloreto de 5-Bromo-3-[2-metil-6-(2-metilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo 300 (40 mg, 0.106 mmol) y ácido t-butil éster N-(3-aminoetil)-N-metil carbámico (184 mL, 1.06 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco antes de agitarse en 5 mL de 4n HCl/dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se bombeó al vacío, se trituró en éter y se filtró para proporcionar 19 mg (40%) de un sólido amarillo. mp 269-272°C; MS (ES⁺ calculado: 416.28; encontrado: 416.58, 417.79 M+H). HPLC (88%) pureza, tiempo de retención 2.357 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.74 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 4H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.11 (br s, 2H), 3.07 (s, 1H).

Ejemplo 361

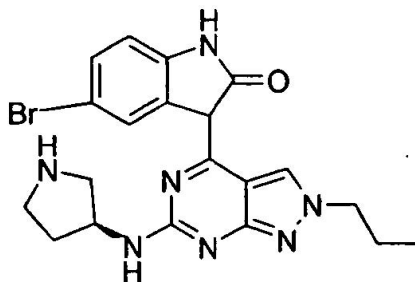
5-Bromo-3-[2-propil-6-(((S)-1-pirrolidin-2-ilmetil)-amino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo 188 (30 mg, 0.0737 mmol) y (S)-(+)-2(aminometil)pirrolidina (79 µL, 0.737 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 15 mg (43%) de un sólido amarillo. mp 286-293°C; MS (ES⁺ calculado: 470.38; encontrado: 470.65, 471.81 M+H). HPLC (97%) pureza, tiempo de retención 3.66 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (br s, 4 H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.09 (t, J = 7 Hz, 2H), 3.86 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.07 (d, J = 12 Hz, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.85 (m, 3H), 0.85 (t, J = 8 Hz, 3H).

Ejemplo 362

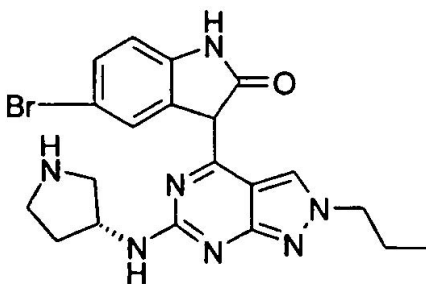
5-Bromo-3-[2-propil-6-((S)-pirrolidin-3-ilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo 188 (40 mg, 0.0983 mmol) y (S)-(-)-3-aminopirrolidina (87 μ L, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 44 mg (98%) de un sólido amarillo. mp 315-320°C; MS (ES⁺ calculado: 456.35; encontrado: 456.63, 457.79 M+H). HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.40 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5.9 (br s, 2H), 4.11 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 1.07 (m, 2H), 0.85 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 363

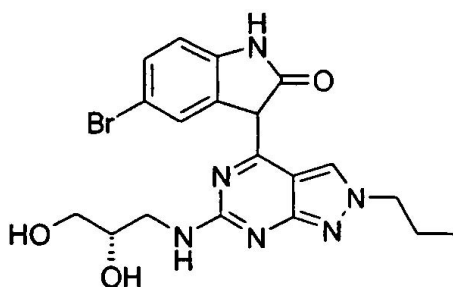
5-Bromo-3-[2-propil-6-((R)-pirrolidin-3-ilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo 188 (45 mg, 0.11 mmol) y (R)-(+)-3-aminopirrolidina (96 μ L, 1.1 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 46 mg (92%) de un sólido amarillo. mp 314-320°C; MS (ES⁺ calculado: 456.35; encontrado: 456.63, 457.78 M+H). HPLC (96%) pureza, tiempo de retención 3.389 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 3.77 (br s, 2H), 3.70 (br s, 2H), 3.43 (m, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.86 (m, 4H), 0.85 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 364

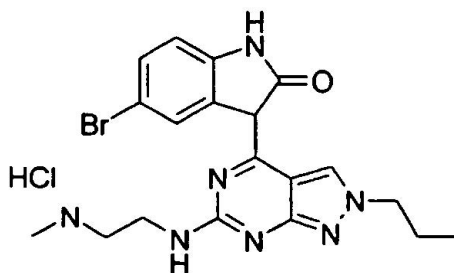
5-Bromo-3-[6-((S)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo 188 (40 mg, 0.0983 mmol) y (S)-(-)-3-amino-1,2-propanodiol (89 mg, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 28 mg (62%) de un sólido amarillo. mp 295-297°C; MS (ES⁺ calculado: 461.32; encontrado: 461.64, 462.71 M+H). HPLC (93%) pureza, tiempo de retención 3.517 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.12 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.12 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 365

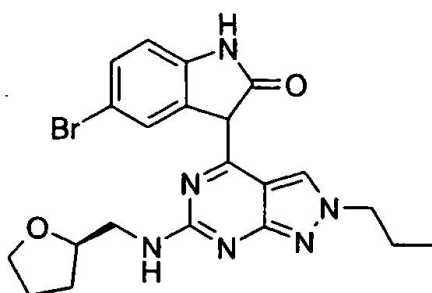
Sal de hidrocloreto de 5-Bromo-3-[6-(2-metilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo **188** (50 mg, 0.123 mmol) y ácido t-butil éster N-(3-aminoetil)-N-metil carbámico (214 mg, 1.23 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco antes de agitarse en 5 mL de N HCl/dioxano durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción se bombeó en seco, se trituró en éter y se filtró para proporcionar 38 mg (65%) de un sólido amarillo. mp 269-271°C; MS (ES⁺ calculado: 444.34; encontrado: 444.63, 445.75 M+H). HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 3.937 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.73 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.31 (br s, 2H), 4.07 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.10 (br s, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 3-H).

Ejemplo 366

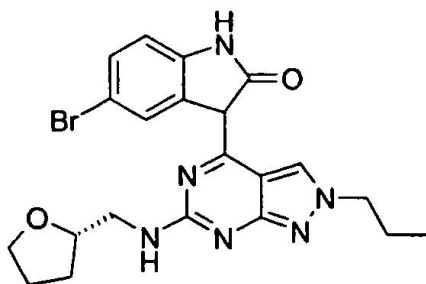
5-Bromo-3-(2-propil-6- {[[(R)-1-(tetrahydro-furano-2-il)metil]-amino}-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo **188** (40 mg, 0.0983 mmol) y (R)-(-)-tetrahydrofurfurilamina (101 µL, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 26 mg (56%) de un sólido amarillo. mp 309-312°C; MS (ES⁺ calculado: 471.36; encontrado: 471.66, 472.78 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 11.134 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.19 (br d, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.44 (t, J = 7, 2H), 4.19 (t, J = 7, 2H), 3.91 (br d, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.4-1.9 (m, 5H), 1.13 (t, J = 7, 3H).

Ejemplo 367

5-Bromo-3-(2-propil-6- {[[(S)-1-(tetrahydro-furano-2-ol)metil]-amino}-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

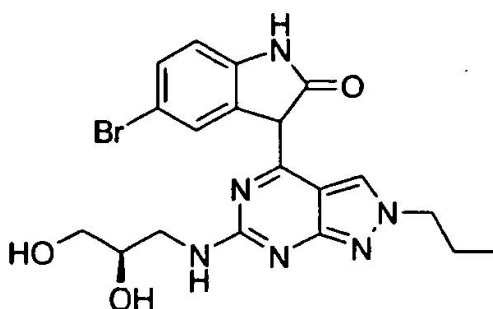


Se calentaron el Ejemplo **188** (40 mg, 0.0983 mmol) y (S)-(+)-tetrahydrofurfurilamina (101 µL, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 32 mg (69%) de un sólido amarillo. mp

309-312°C; MS (ES⁺ calculado: 471.36; encontrado: 471.63, 472.78 M+H). HPLC (98%) pureza, tiempo de retención 4.738 minutos - Método C); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8, 1H), 7.19 (br d, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.44 (t, J = 7, 2H), 4.19 (t, J = 7, 2H), 3.91 (br d, 1H), 3.77 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.4-1.9 (m, 5H), 1.13 (t, J = 7, 3H).

Ejemplo 368

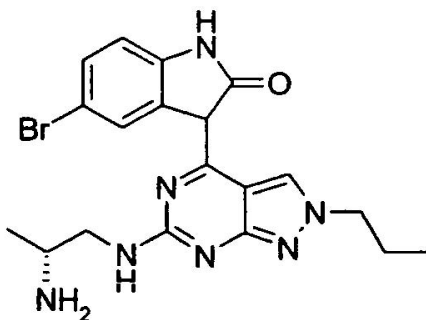
5-Bromo-3-[6-((R)-2,3-dihidroxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se calentaron el Ejemplo 188 (40 mg, 0.0983 mmol) y (R)-(+)-3-amino-1,2-propanodiol (89 mg, 0.983 mmol) en 1 mL de EtOH a 130° C en microondas durante 10 minutos. Al enfriarse, el producto se precipitó en el tubo de reacción. El sólido resultante se filtró y se bombeó en seco para proporcionar 32 mg (71%) de un sólido amarillo. mp 293-296°C; MS (ES⁺ calculado: 461.32; encontrado: 461.60, 462.75 M+H). HPLC (93%) pureza, tiempo de retención 9.155 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.52 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 2.12 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.36 (m, 1H), 1.12 (t, J = 7 Hz, 3H).

Ejemplo 369

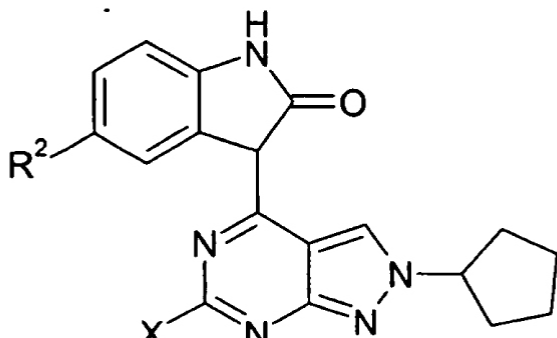
3-[6-(2-Amino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona



Se agitó dihidrocloruro de (R)-(+)-1,2-diaminopropano (144 mg, 0.983 mmol) con trietilamina en 2 mL de EtOH. Una vez homogénea se añadió el Ejemplo 188 (40 mg, 0.0983 mmol) y se calentó la reacción a 130° C en microondas durante 10 minutos. La mezcla de la reacción resultante se concentró en gel de sílice y se sometió a columna flash (10% de MeOH /1% de NH₄OH en CH₂Cl₂). Las fracciones resultantes se concentraron para proporcionar 13 mg (30%) de un sólido amarillo. mp 247-250°C; MS (ES⁺ calculado: 444.34; encontrado: 444.65, 445.76 M+H). HPLC (100%) pureza, tiempo de retención 11.643 minutos - Método B); ¹H NMR (400 MHz, TFA) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 4.12 (br s, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.72 (m, 3H), 1.13 (t, J = 7 Hz, 3H).

Los siguientes Ejemplos 370-379 en la Tabla 6 se prepararon de acuerdo con procedimientos divulgados en la presente incluyendo el uso de métodos conocidos generalmente por alguien conocido en la técnica.

Tabla 6

		
Ejemplo #	R ²	X
370	Br	-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
371	Br	-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂
372	Br	-(S)-NH-CH ₂ -CH(OH)CH ₃
373	Br	-(R)-NH-CH ₂ -CH(OH)CH ₃
374	Cl	-(S)-NH-CH ₂ -CH(OH)CH ₃
375	Cl	-(R)-NH-CH ₂ -CH(OH)CH ₃
376	Cl	-NH-(CH ₂) ₂ -N(CH ₃) ₂
377	Cl	-NH-(CH ₂) ₃ -N(CH ₃) ₂
378	Br	-NH-(CH ₂) ₂ -NHCH ₃ *HCl
379	Br	-NH-(CH ₂) ₃ -NHCH ₃ *HCl

Ejemplo 370

5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calentó una mezcla de 5-Bromo-3-(6-cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona (30 mg, 0.07 mmol) (Ejemplo 182), N,N-dimetiletilendiamina (61 mg, 0.7 mmol) y etanol (2 mL) a 130° C en un microondas durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter etílico y se filtró para dar 15 mg (44%) del Ejemplo 370. Ejemplo 370: ¹H NMR (400MHz, TFA-d) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 6H), 2.0-2.7 (m, 8H); MS (m/e) 484 (M + 1); HPLC (87%) pureza, tiempo de retención 3.052 minutos - Método C; mp 190-192°C.

Ejemplo 371

5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo 371 se sintetizó de una manera similar al Ejemplo 370 usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo 371: ¹H NMR (400MHz, TFA-d) δ 8.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 5H), 3.3 (m, 6H), 2.1-2.8 (m, 8H); MS (m/e) 498 (M + 1); HPLC (90%) pureza, tiempo de retención 3.042 minutos - Método C; mp 198-200°C.

Ejemplo 372

5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **372** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **370** usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **372**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 2.0-2.7 (m, 8H), 1.6 (d, 3H); MS (m/e) 471 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.237 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 373

5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **373** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **370** usando los materiales de partida apropiados. Ejemplo **373**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.8 (s, 1H), 8.0 (s, 1H), 7.6 (m, 1H), 7.3 (m, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.4 (m, 1H), 3.9 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 2.0-2.7 (m, 8H), 1.6 (d, 3H); MS (m/e) 471 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.238 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 374

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **374** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **370** usando el Ejemplo **113A** y los materiales de partida apropiados. Ejemplo **374**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.8 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.0-2.7 (m, 8H), 1.6 (d, 3H); MS (m/e) 427 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.169 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 375

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **375** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **370** usando el Ejemplo **113A** y los materiales de partida apropiados. Ejemplo **375**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.8 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 3.8 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 2.0-2.7 (m, 8H), 1.6 (d, 3H); MS (m/e) 427 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.167 minutos - Método C; mp >300°C.

Ejemplo 376

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **376** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **370** usando el Ejemplo **113A** y los materiales de partida apropiados. Ejemplo **376**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.8 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.3 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.4 (m, 2H), 4.0 (m, 3H), 3.3-3.4 (m, 6H), 2.0-2.7 (m, 8H); MS (m/e) 440 (M + 1); HPLC (95%) pureza, tiempo de retención 2.994 minutos - Método C; mp 145-148°C.

Ejemplo 377

5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **377** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **370** usando el Ejemplo **113A** y los materiales de partida apropiados. Ejemplo **377**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 5.2 (m, 1H), 4.1 (m, 2H), 3.8 (m, 3H), 3.3 (m, 8H), 2.1-2.8 (m, 8H); MS (m/e) 454 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 2.986 minutos - Método C; mp 176-179°C.

Ejemplo 378

Sal de hidrocloreto de 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(2-metilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

Se calentó una mezcla de 5-Bromo-3-(6-cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona (50 mg, 0.115 mmol) (Ejemplo **182**), N'-BOC-N'-metiletilendiamina (200 mg, 1.15 mmol) y etanol (2 mL) a 130°C en un microondas durante 10 minutos. La reacción se concentró, se trató con éter etílico y se filtró para dar 36 mg (55%) del producto. El producto se disolvió en 4N HCl en dioxano (3 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró, se trató con acetona y se filtró. El sólido se lavó con acetona, éter etílico y se bombeó en seco para dar 9 mg (28%) del Ejemplo **378**. Ejemplo **378**: ¹HNMR (400MHz, TFA-d) δ 8.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 4.0 (m, 4H), 3.1 (m, 3H), 2.1-2.8 (m, 8H); MS (m/e) 470 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.040 minutos - Método C; mp 201-204°C.

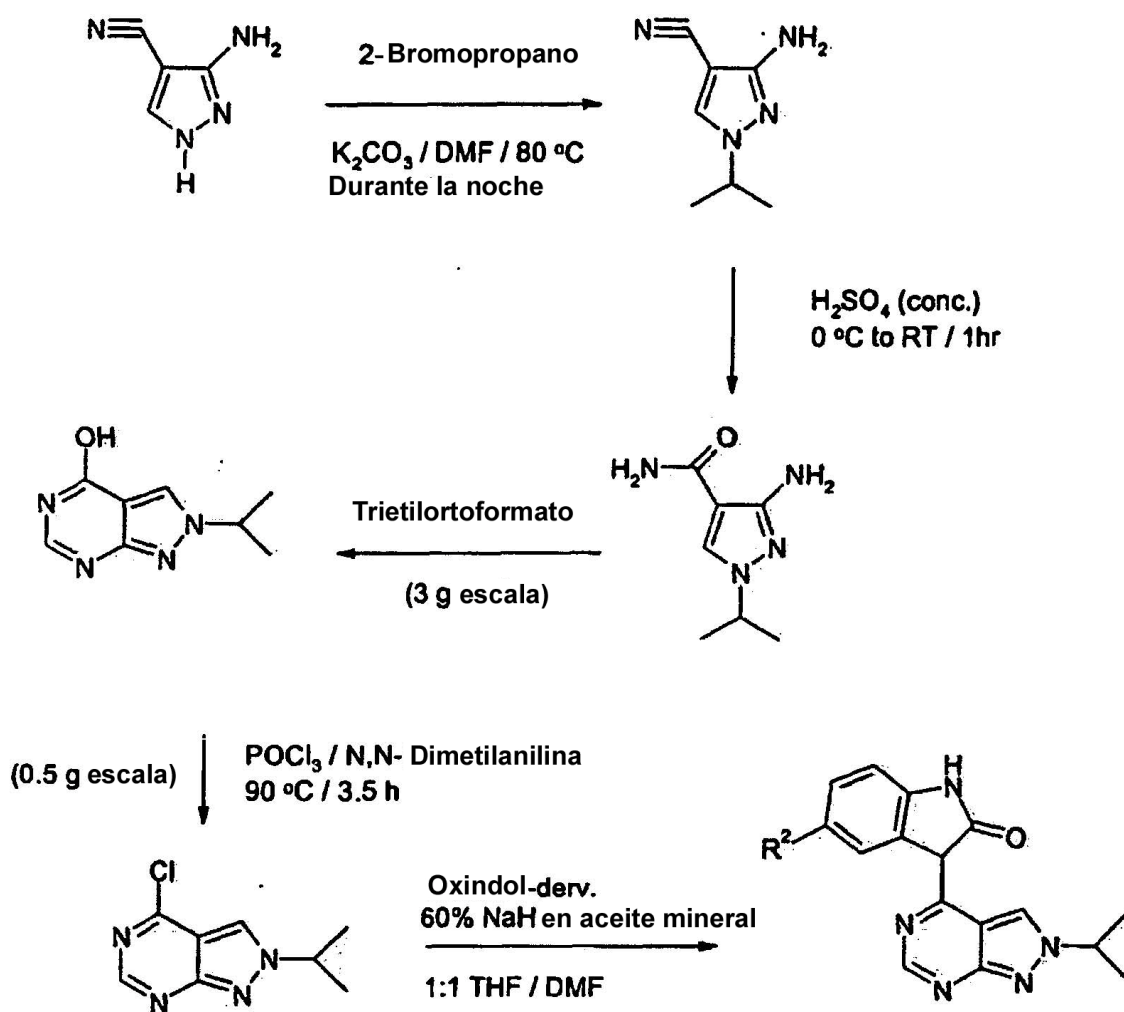
Ejemplo 379

Sal de hidrocloreto de 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Ejemplo **379** se sintetizó de una manera similar al Ejemplo **378** usando los materiales de partida apropiados. ^1H NMR (400MHz, TFA-d) δ 8.9 (s, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.4 (d, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.5 (m, 8H), 2.1-2.8 (m, 8H); MS (m/e) 484 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.003 minutos - Método C; mp 208-211°C.

El Esquema 9 divulga un procedimiento general para la preparación de compuestos de la invención en donde R^6 es un grupo alquilo

Esquema 9



Compuesto 380

5-Bromo-3-(2-isopropil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Compuesto **380** se sintetizó usando el procedimiento general del Esquema 9, en donde $\text{R}^2=\text{Br}$, y los materiales de partida adecuados. Compuesto **380**: ^1H NMR (400MHz, TFA-d) δ 9.1 (s, 1H), 8.8 (s, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.6 (d, 1H), 7.2 (d, 1H), 5.0 (m 1H), 1.8 (m, 6H); MS (m/e) 373 (M + 1); HPLC (99%) pureza tiempo de retención 3.298 minutos - Método C; mp >300°C.

Compuesto 381

5-Cloro-3-(2-isopropil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona

El Compuesto **381** se sintetizó usando el procedimiento general del Esquema 9, en donde $R^2=Cl$, y los materiales de partida adecuados. Compuesto **381**: 1H NMR (400MHz, TFA-d) δ 9.1 (s, 1H), 8.9 (s, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 1.8 (m, 6H); MS (m/e) 328 (M + 1); HPLC (99%) pureza tiempo de retención 3.189 minutos - Método C; mp $>300^\circ C$.

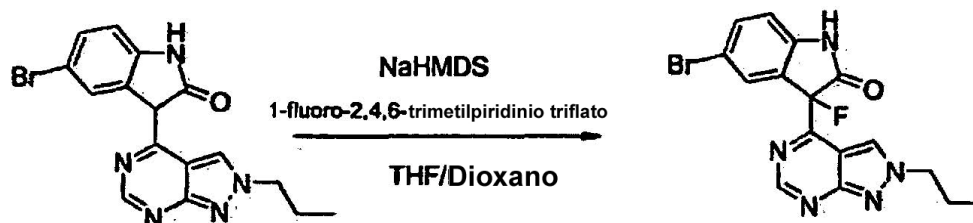
Compuesto 382

3-(2-Isopropil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo

El Compuesto **382** se sintetizó usando el procedimiento general del Esquema 9, en donde $R^2=CN$, y los materiales de partida adecuados. Compuesto **382**: 1H NMR (400MHz, TFA-d) δ 10.3 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.9 (d, 1H), 7.5 (d, 1H), 5.0 (m, 1H), 1.8 (m, 6H); MS (m/e) 319 (M + 1); HPLC (99%) pureza, tiempo de retención 3.189 minutos - Método C; mp $>300^\circ C$.

Compuesto 383

5-Bromo-3-fluoro-3-(2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidroindol-2-ona



A una solución del compuesto **97** (85 mg, 0.23 mmol) en una mezcla de THF/dioxano (1:1, 12.8 mL) se le añadió una solución 1M de sodio bis(trimetilsilil)amida (0.23 ml) a $-40^\circ C$ seguido por la adición de 1-fluoro-2,4,6-trimetilpiridinio triflato (67 mg, 0.23 mmol). Se permitió que la reacción calentase a temperatura ambiente donde se agitó durante la noche. La reacción se calentó a $\sim 50^\circ C$ durante 4 horas y entonces se extinguió con cloruro de amonio. La reacción se concentró al vacío y se purificó prep HPLC en un sistema Rainin Dynamax con una columna Higgins Analytical Clipseus 10 μm C18 (250 x 20 mm). Compuesto **383**: 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (s, 3H), 2.02 (m, 2H), 4.54 (m, 2H), 6.98 (d, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 11.2 (s, 1H); MS (m/e) 391 (M + 1); HPLC (91%) pureza tiempo de retención 3.87 minutos - Método F; mp $184-186^\circ C$.

Métodos HPLC:

Las longitudes de onda monitorizadas incluían 254, 290 y/o 215 nm

Método A: Caudal: 1.6 mL/min, gradiente sobre 15 minutos del 10 al 50% [acetonitrilo (0.1% de TFA añadido): agua (0.1% de TFA añadido)] aumento gradual con un gradiente del 50% al 100% de acetonitrilo:agua de 15 a 20 minutos, columna: Zorbax RX-C8 (4.6 X 150 nm) de 5 micrones.

Método B: Caudal: 1.6 mL/min, gradiente sobre 20 minutos del 10 al 100% [acetonitrilo (0.1% de TFA añadido): agua (0.1% de TFA añadido)], columna: Zorbax RX-C8 (4.6 X 150 nm) de 5 micrones.

Método C: Caudal: 2.4 mL/min, gradiente sobre 8 minutos a $30^\circ C$ del 10 al 100% [acetonitrilo (0.1% de TFA añadido): agua (0.1% TFA añadido)], columna: Zorbax SB-C 18 (4.6 X 75 nm) de 3.5 micrones.

Método D: Caudal: 1.6 mL/min, 100% de agua (0.1% de TFA añadido) durante 1 minuto, gradiente sobre 15 minutos del 0 al 100% [acetonitrilo (0.1% de TFA añadido): agua] 100% de acetonitrilo durante 4 minutos, columna: Zorbax RX-C8 (4.6 X 150 nm) de 5 micrones.

Método E: Caudal 1.6 mL/min, -100% Acetonitrilo/agua (ambos con % de TFA) durante 7 minutos.

Método F: Caudal 1.6 mL/min, -100% Acetonitrilo/agua (ambos con % de TFA) durante 7 minutos.

Se observa que los NMRs de algunos productos que contienen oxindol (particularmente en las series N-2) son muy complicados debido a posibles isomerismos rotacionales restringidos así como a posibles formas tautoméricas - posiciones de señal sólo y no se dan integraciones para las series N-2 debido a la imposibilidad de asignar protones.

Utilidad

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de pirimidina heterocíclica sustituidos, en particular a oxindoles de pirazolpirimidina sustituidos, que actúan como inhibidores de la glucógeno sintasa quinasa 3 y/o la quinasa 5 dependiente de la ciclina, y su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas crónicas, enfermedades neurotraumáticas, depresión y/o diabetes. Los compuestos de la presente invención son muy adecuados como inhibidores de la actividad GSK-3 β y/o la actividad CDK5. Los compuestos representativos de la invención han mostrado buena potencia *in vitro* contra la GSK-3 β quinasa y/o la CDK5 quinasa. La Tabla 7 a continuación proporciona datos relacionados con varios compuestos de ejemplo de la invención con respecto a, por ejemplo, la capacidad de inhibir la actividad de la GSK3-3 β y/o la actividad de la CDK5. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en la prevención y/o el tratamiento de condiciones mediadas por la actividad de la GSK3-3 β y/o la actividad de la CDK5.

Clonación, Expresión y Purificación de CDK51/GST-p25

Se crearon dos constructos baculovirales recombinantes, uno que codifica para la CDK5 humana y otro que codifica para la p25 humana con una etiqueta de glutatión-S-transferasa (GST) amino-terminal. la amplificación PCR de la CDK5 de longitud completa se realizó usando ADNc de cerebro humano como plantilla y Pfu Turbo polimerasa (Stratagene). El producto del PCR de esta reacción se subclonó en el vector de expresión baculoviral pFASTBAC1 (Gibco/BRL). El constructo final, que codifica para la CDK5 humana de longitud completa (pares de base 25-903 de GenBank Entrada #NM_004935), es de 292 aminoácidos de longitud con un MW previsto de 33.3 kDa.

Para la p25, la forma truncada de la p35, se amplificaron por PCR los aminoácidos 108-307 del ADNc del cerebro fetal humano (Clontech QUICJ-Clone cDNA) usando el sistema PCR Advantage 2 (Clontech). El producto del PCR se subclonó en el vector de transferencia baculoviral pFBGSTP (un derivado de ingeniería del vector de transferencia baculoviral pFASTBAC1). El constructo baculoviral final codifica para los pares de base 419-1021 del GenBank Entrada #NMR_003885, con una etiqueta GST amino-terminal. La GST-p25 expresada es de 444 aminoácidos de larga con un MW previsto de 50.3 kDa.

El complejo CDK5/GST-p25 se generó por coexpresión. Las células Sf21 se cultivaron en medio TNM-FHS a una densidad de 1.5×10^6 células/mL y se infectaron con cada virus recombinante a valores de MOI de 5 (para la CDK4) y 10 (para la GST-p25). Las células se cosecharon 40 horas después de la infección. Para la purificación, se usó la solución sobrenadante 100.000 x g. La expresión se confirmó ejecutando muestras en SDS-PAGE, seguido por análisis inmunoblot utilizando anticuerpos contra la CDK5 (anti-CDK5 (268-283); Calbiochem #219449) y p35 (Santa Cruz #sc820). El complejo CDK/GST-p25 se purificó por cromatografía de afinidad con glutatión.

Inhibición de la Actividad de la Quinasa de CDK5/GST-p25

Los compuestos se probaron para su capacidad de inhibir la actividad de la quinasa de la CDK5/GST-p25 baculoviral recombinante usando un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) con lectura por fluorescencia resuelta en el tiempo (TRF). Brevemente, cada placa FluoroNunc Maxisorp de 384 pocillos (Cat # 460372) fue recubierta con 50 μ l/pocillo de 50 μ g/ml de solución de sustrato (GST-Rb(773-928(recombinante) en salino regulado por Tris (TBS). La mezcla del ensayo de CDK5/GST-p25 (volumen total = 50 μ l/pocillo) consistente de 20 mM de HEPES (pH 7.2), 10 μ M de ATP, 10 mM de MgCl₂, 5 mM de EGTA, 25 mM de β -glicerofosfato, 0.05 % de BSA, 2.5% de DMSO, y varias concentraciones del compuesto de prueba se añadieron entonces a la placa de ensayo. Se añadió el enzima (2 ng/ml de CDK5/GST-p25) y se permitió que la reacción procediera a 37° C durante 20 minutos. La detección del producto fosforilado se realizó añadiendo 50 μ l/pocillo de anticuerpo fosfo-Rb (Ser-780) (Señalización celular # 9307) diluido 1:10.000 en regulador de dilución de anticuerpos (0.1% de BSA en TBST). Después de 1 hora de incubación a 37° C, se añadieron 50 μ l/pocillo de anticuerpo anti-conejo Eu-N1 etiquetado (Wallac # AD0105; 1:50.000 en regulador de dilución de anticuerpos). Entonces la incubación a 37° C procedió durante 1 hora, seguido por la adición de 50 μ l de solución potenciadora (Wallac #1244-105). La placa fue agitada suavemente y después de unos pocos minutos, se midió la fluorescencia de la solución resultante usando un Lector Multietiqueta (Modelo Victor2 # 1420-018 o Modelo Envision # 2100). Los datos de la inhibición se analizaron usando ActivityBase y las curvas IC₅₀ se generaron usando XLFit 3.0.5.

Clonación, Expresión y Purificación de His₆-GSK-3 β

La longitud completa de la GSK-3 β se amplificó de una I.M.A.G.E. EST verificada por secuencia adquirida de Reseach Gentics (Invitrogen, Clone ID # CS0DB003YJ02). El ADNc verificado por secuencia final contenía la región codificante para una etiqueta NH₂-terminal, que codificaba para 6 histidinas y después ocho aminoácidos codificados por vector antes del comienzo de la GSK3 β que contenía bp # 43-1342 del Genbank Entrada # NM-002093, codificando los aminoácidos #2-419. El peso molecular previsto de la proteína de longitud completa, aminoácido 435, etiquetado es 48.5 kDa. El elemento estructural principal de esta proteína es el dominio quinasa, que es de los aminoácidos #56-340. El ADN baculoviral recombinante se preparó por transposición en *E. coli* (sistema BAC-TO-BAC: Invitrogen) y el virus generado y amplificó en células de insecto Sf21. Un cultivo en suspensión de células Sf21 se infectó en un MOI de 0.7 y densidad celular de 1.5×10^6 células/mL en medio libre de suero Excell 420 (JRH BioScience) y se cosechó 65 horas después de la infección. Para la purificación se uso la

solución sobrenadante 100.000 x g. La expresión se confirmó ejecutando muestras en SDS-PAGE, seguido por análisis inmunoblot utilizando tanto un anticuerpo Penta-HIS (Qiagen #34660) y un anticuerpo GSK-3 α /GSK3 β (Calbiochem #368662, datos no mostrados). Esta proteína His₆-etiquetada se purificó en un paso por cromatografía de afinidad Ni-NTA.

Inhibición de la Actividad de la Quinasa His₆-GSK-3 β

Los efectos inhibidores de los compuestos en la actividad de la quinasa de la GSK-3 β baculoviral se evaluaron usando un formato basado en ELISA en una palca FluoroNunc Maxisorp de 384 pocillos (Cat # 460372) con una lectura de fluorescencia resuelta en el tiempo. Brevemente, cada placa se recubrió con 50 μ l/pocillo de 20 μ g/ml de solución de sustrato (GST-Rb recombinante) en salino regulado por Tris (TBS). La mezcla del ensayo de GSK-3 β (volumen total = 50 μ l/pocillo) consistente de 50 mM de HEPES (pH 7.2), 20 μ M de ATP, 10 mM de MgCl₂, 5 mM de EGTA, 25 mM de β -glicerofosfato, 0.05 % de BSA, 2.5% de DMSO, y varias concentraciones del compuesto de prueba se añadieron entonces a la placa de ensayo. Después se añadió el enzima (200 ng/ml His₆-GSK-3 β) y se permitió que la reacción procediese a 37° C durante 30 minutos. La detección del producto fosforilado se realizó añadiendo 50 μ l/pocillo de anticuerpo fosfo-Rb (ser-780) (Señalización celular #9307) diluido 1:10.000 en regulador de dilución de anticuerpos (0.1 BSA en TBST). Después de 1 hora de incubación a 37° C, se añadieron 50 μ l/pocillo de anticuerpo anti-conejo etiquetado Eu-N1 (Wallac # AD0105; 1:50.000 en regulador de dilución de anticuerpos). La incubación a 37° C procedió entonces durante 1 hora, seguida por la adición de 50 μ l de solución potenciadora (Wallac # 1244-105). La placa se agitó suavemente y después de unos pocos minutos, se midió la fluorescencia de la solución resultante usando un Lector Multietiqueta (Modelo Victor2 # 1420-018 o Modelo Envision # 2100). Los datos de la inhibición se analizaron usando ActivityBase y las curvas IC₅₀ se generaron usando XLFit 3.0.5.

Actividad del Compuesto

Usando los ensayos divulgados en la presente la Tabla 3 siguiente demuestra la utilidad de los compuestos de la invención para la inhibición de la quinasa tau. Los compuestos de la presente invención están considerados activos si sus valores IC₅₀ son menos de 50 μ M. En la siguiente Tabla, para la inhibición de la CDK5, los compuestos de la presente invención con un "+" son menos de 10000 nM; los compuestos de la presente invención con un "++" son menos de 3000 nM; y los compuestos de la presente invención con un "+++" son menos de 300 nM en la IC₅₀ para la inhibición de la CDK5. En la siguiente Tabla, para la inhibición de la GSK3 β , los compuestos de la presente invención con un "+" son menos de 10000 nM; los compuestos de la presente invención con un "++" son menos de 3000 nM; y los compuestos de la presente invención con un "+++" son menos de 300 nM en la IC₅₀ para la inhibición de la GSK3 β . Donde tiene lugar ">+" la actividad fue mayor que los límites del ensayo. Donde no se representa valor para la IC₅₀, los datos todavía deben ser determinados.

Tabla 7		
Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
30	+++	+++
31	+++	+++
32	++	>3000
33	+++	+++
34	+++	+++
35	>3000	++
36	+++	+++
37	++	++
38	>+	>+
39	+++	++
40	+++	++
41	++	++
42	++	++
43	++	++
44	>+	>+

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
45	+++	+++
46	+++	+++
47	++	++
48	++	+++
49	+++	+++
50	++	++
51	>3000	
52	++	++
53	>+	++
54	>3000	>+
55	>+	++
56	>+	>+
57	>+	++
58	>+	>3000
59	>+	++
60	>+	>+
61	>+	>+
62	>+	>3000
63	>+	++
64	>+	>+
65	>+	>+
66	>+	>3000
67	>+	>+
68	>+	>+
69	>3000	>+
70	>+	>+
71	>+	>+
72	>+	>+
73	>+	>+
74	>+	>+
75	>+	>+
76	+++	++
82	+++	++
83	+++	++
84	+++	++
85	+++	>3000
86	+++	>+

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
89	+++	+++
90	+++	++
93	>+	>+
94	>+	>+
95	>3000	>+
96	+++	+++
97	+++	+++
98	+++	+++
99	+++	62% @10 μ M
100	+++	++
108	+++	>+
109	+++	+++
111	+++	+++
113	>+	+++
114	+++	+++
115	+++	+++
116		+++
117	+	+++
118	++	+++
119	++	+++
120	>+	+++
121	>+	+++
122	>+	+++
123	+++	+++
124	++	+++
125	>+	+++
126	+++	+++
127	>+	+++
128	>+	+++
129	>+	+++
130	>+	+++
131	>+	+++
132	>+	+++
133	+++	+++
134	>3000	+++
135	>+	+++
136	>3000	+++

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
137	>+	+++
138	++	+++
139	+++	+++
140	>+	+++
141	>+	+++
142		
143	>+	+++
144	>+	+++
148	>+	>+
149	+++	+++
150	76%@10 μ M	+++
151	+++	+++
152	>+	>+
153	>+	>3000
154	68%@10 μ M	++
155	>1000	++
156	+++	+++
157	>3000	++
158	>3000	++
159	>+	>+
160	>+	+++
161	68%@10 μ M	+++
162	>1000	+++
163	++	+++
164	>+	+++
165	+++	+++
166	41%@10 μ M	+++
167	>3000	+++
168	+++	+++
169	>+	+++
170	++	+++
171	+++	+++
172	>+	+++
173	+++	+++
174	+++	+++
175	+++	+++
176	+++	+++

(continuada)

Tabla7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
177	+++	+++
178	++	+++
179	++	+++
180	+++	+++
181	70%@10 μ M	+++
182	>+	>3000
183		
184	+++	+++
185	+++	+++
186	+++	+++
187	+++	+++
188	>+	>3000
189	+++	+++
190	+++	+++
191	+++	+++
192	+++	+++
193	+++	+++
194	+++	+++
195	+++	+++
196	+++	+++
197	+++	+++
198	+++	+++
199	+++	+++
200	+++	+++
201	+++	+++
202	+++	+++
203	+++	+++
204	++	>3000
205	>3000	>+
211	>+	>+
212	+++	+++
213	+++	+++
214	+++	+++
215	++	++
216	++	++
217	+++	+++
218	+++	+++

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
219	+++	+++
225	>+	+++
226	+++	+++
227	+++	+++
228	+++	+++
229	++	++
230	+++	+++
231	+++	+++
232	+++	+++
233	+++	+++
234	+++	+++
235	+++	+++
236	>+	>+
237	+++	+++
238	+++	+++
239	+++	+++
240	+++	+++
241	++	+++
242	43%@10 μ M	++
243	63%@10 μ M	>1000
244	>+	>1000
245	>+	>3000
246	>3000	+++
247	>+	+++
248	>+	+++
249	>+	52%@10 μ M
250	>+	+++
251	>3000	+++
252	++	+++
253	++	+++
254	++	+++
261	>+	>3000
262	>+	>3000
263	+++	+++
264	+++	+++
265	+++	+++
267	+++	+++

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
268	+++	+++
269	+++	+++
270	++	+++
271	+++	+++
272	+++	+++
273	>+	>3000
275	>+	+++
276	++	+++
277	+++	+++
278	++	+++
279	++	+++
280	>+	+++
287		
288	++	+++
289	+++	+++
290	73%@10 μ M	+++
291	>3000	++
292	+++	+++
293	+++	+++
294	73%@10 μ M	70%@10 μ M
295	+++	+++
300		
301	+++	+++
302	+++	+++
303	+++	++
304	+++	+++
305	+++	+++
306	+++	++
307	++	++
309	++	++
310	++	++
314	>+	>+
315	>+	>+
316	>+	>+
317	>+	>+
318	>+	>+
319	>+	>+

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
320	>3000	>3000
321	>3000	>3000
322	>3000	>+
323	>+	>+
324	>3000	>3000
325	>+	>+
326	>+	++
327	>3000	++
328	>+	>+
329	>+	>+
330	>+	>+
331	>+	++
332	>3000	++
333	>+	>+
334	>+	>+
335	>3000	>3000
336	>+	>3000
337	++	++
338	>3000	>+
339	>+	>+
340	++	++
341	++	++
342	++	++
343	>+	>+
344	++	69%@10 μ M
345	>+	67%@10 μ M
346	++	++
347	++	++
348	+++	++
349	+++	++
350	>3000	++
351	>+	>+
352	>+	>+
353	>+	++
354	+++	++
357		
358	+++	+++

(continuada)

Tabla 7

Compuesto de Ejemplo	CDK5 IC ₅₀ (nM)	GSK3 β IC ₅₀ (nM)
359	++	++
360	++	++
361	>3000	+++
362	>3000	++
363	++	++
364	+++	+++
365	++	+++
366	+++	+++
367	+++	+++
368	+++	+++
369	++	+++
370	>3000	+++
371	>3000	+++
372	77%@10 μ M	+++
373	67%@10 μ M	+++
374	56%@10 μ M	+++
375	62%@10 μ M	+++
376	>+	++
377	>+	++
378	>3000	++
379	>3000	+++
380		
381	+++	++
382	+++	++

Por lo tanto, estos resultados demuestran que los compuestos de la presente invención muestran actividad inhibidora contra la quinasa de la SK3 β y/o la quinasa de la CDK5.

Referencias:

1. Bacon, Edward R.; Singh, Baldev; Leshner, George Y. 6-(heterocyclyl)pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-4-one phosphodiesterase inhibitors. (1994), US 5294612 A.

2. Herling, Andreas; Maguire, Martin P.; Spada, Alfred P.; Myers, Michael R.; Choi-Sledeski, Yong Mi; Pauls, Heinz W.; Ewing, William R. Adenosine analogues for the treatment of insulin resistance syndrome and diabetes. (2001), Ep Appl. 1 258 247 A1

3. Chu, I. Lynch, B.M. Synthesis and Biological evaluation of Xanthine Oxidase Inhibitors. Pyrazolo[3,4-d]pyrimidines and Pyrazolo[3,4-b]pyridines. J. Med Chem. 1975, 18, 161-165.

Formulaciones Farmacéuticas y Formas de Dosificación

5 Cuando se emplean como farmacéuticos, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser administrados en la forma de composiciones farmacéuticas. Estas composiciones pueden ser administradas por una variedad de vías incluidas, oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, e intranasal, y pueden ser preparadas de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica.

10 Esta invención también incluye composiciones farmacéuticas que contienen, como el ingrediente activo, uno o más de los compuestos de Fórmula (I) anteriores en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Al hacer las composiciones de la invención, el ingrediente activo se mezcla típicamente con un excipiente, diluido por un excipiente o incluido dentro de dicho portador en la forma de, por ejemplo, una cápsula, bolsita, papel, u otro contenedor. Cuando el excipiente sirve como un diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido, que actúa como un vehículo, portador o medio para el ingrediente activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, obleas, 15 elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta un 10% por peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina suaves y duras, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

20 Al preparar una formulación, el compuesto activo puede ser molido para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, puede ser molido a un tamaño de partícula de menos de 200 mallas. Si el compuesto activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula puede ser ajustado moliendo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo de alrededor de 40 mallas.

25 Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma de acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato cálcico, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metil celulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente: agentes lubricantes como el talco, estearato de magnesio, y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsificantes y de suspensión; agentes conservantes como metil- y propilhidroxi-benzoatos; agentes edulcorantes; y agentes 30 aromatizantes. Las composiciones de la invención se pueden formular para proporcionar liberación rápida, sostenida o retardada del ingrediente activo después de la administración al paciente empleando procedimientos conocidos en la técnica.

35 Las composiciones pueden ser formuladas en una forma de dosificación unitaria, cada dosificación conteniendo de alrededor de 5 a alrededor de 100 mg, más habitualmente de alrededor de 10 a alrededor de 30 mg, del ingrediente activo. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, cada unidad conteniendo una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

40 El compuesto activo puede ser efectivo sobre un amplio intervalo de dosificación y es generalmente administrado en una cantidad farmacéuticamente efectiva. Se entenderá, sin embargo, que la cantidad del compuesto realmente administrada será habitualmente determinada por un médico, de acuerdo con las circunstancias relevantes, incluyendo la condición a ser tratada, la vía de administración elegida, el compuesto real 45 administrado, la edad, el peso, y la respuesta del paciente individual, la severidad de los síntomas del paciente, y similares.

50 Para preparar las composiciones sólidas como los comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, el ingrediente activo es dispersado típicamente igualmente a través de la composición de tal forma que la composición puede ser subdividida fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente efectivas como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide entonces en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente conteniendo de, por ejemplo, 0.1 a alrededor de 500 55 mg del ingrediente activo de la presente invención.

60 Los comprimidos o píldoras de la presente invención pueden ser recubiertos o compuestos de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o la píldora pueden comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, el último estando en la forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componente pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permitir que el componente interno pase intacto al duodeno o sea retardada la liberación. Se pueden usar una variedad de materiales para dichas capas entéricas o recubrimientos, dichos materiales incluyendo un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos 65 poliméricos con dichos materiales como goma laca, alcohol cetílico, y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que los compuestos y composiciones de la presente invención se pueden incorporar para la administración oralmente o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas o de aceite, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de coco, aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

Las composiciones para la inhalación o la insuflación incluyen soluciones y suspensiones en solventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, las composiciones pueden ser administradas por la vía respiratoria oral o nasal para efecto local o sistémico. Las composiciones pueden ser nebulizadas por el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser respiradas directamente desde el dispositivo nebulizador o el dispositivo nebulizador puede estar unido a una carpa de máscaras faciales, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión o polvo pueden ser administradas oralmente o nasalmente desde dispositivos que administran la formulación de una manera apropiada.

La cantidad de compuesto o composición administrada a un paciente variará dependiendo de lo que está siendo administrado, el propósito de la administración, como profilaxis o terapia, el estado del paciente, la manera de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, las composiciones pueden ser administradas a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para conseguir esto se refiere como "cantidad terapéuticamente efectiva". Las dosis efectivas dependerán de la condición de la enfermedad siendo tratada así como del juicio del clínico asistente dependiendo de factores como la severidad de la enfermedad, la edad, peso y condición general del paciente, y similares.

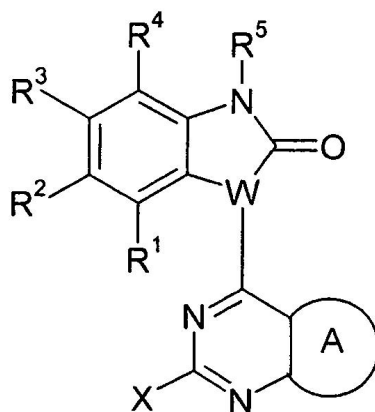
Las composiciones administradas a un paciente pueden ser en la forma de las composiciones farmacéuticas descritas anteriormente. Estas composiciones pueden ser esterilizadas por técnicas de esterilización convencionales, o pueden ser filtradas estériles. Las soluciones acuosas pueden ser envasadas para su uso como son, o liofilizadas, la preparación liofilizada siendo combinada con un portador acuoso estéril antes de la administración. El pH de las preparaciones del compuesto típicamente estará entre 3 y 11, más preferiblemente de 5 a 9 y más preferiblemente de 7 a 8. Se entenderá que el uso de ciertos de los excipientes, portadores, o estabilizantes precedentes resultará en la formación de sales farmacéuticas.

La dosificación terapéutica de los compuestos de la presente invención puede variar de acuerdo con, por ejemplo, el uso particular para el que se hace el tratamiento, la manera de administración del compuesto, la salud y condición del paciente, y el juicio del médico que prescribe. La proporción o concentración de un compuesto de la invención en una composición farmacéutica puede variar de acuerdo de un número de factores incluyendo dosificación, características químicas (por ejemplo, hidrofobicidad), y la vía de administración. Por ejemplo, los compuestos de la invención pueden ser proporcionados en una solución reguladora fisiológica acuosa que contiene de alrededor de 0.1 a alrededor del 10% w/v del compuesto para la administración parenteral. Algunos intervalos de dosis típicos son de alrededor de 1 µg/kg a alrededor de 1g/kg del peso corporal por día. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis es de alrededor de 0.01 mg/kg a alrededor de 200 mg/kg de peso corporal por día. La dosificación es probablemente dependerá de variables tales como el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado de salud general del paciente particular, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del excipiente, y su vía de administración. Las dosis efectivas pueden ser extrapoladas de curvas de respuesta a dosis derivadas de sistemas de prueba de modelos *in vitro* o animal.

La presente invención también incluye kits farmacéuticos útiles, por ejemplo, en el tratamiento o prevención de enfermedades inflamatorias, que comprenden uno o más contenedores que contienen una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I). Dichos kits pueden incluir además, si se desea, uno o más de los varios componentes de kits farmacéuticos convencionales, como, por ejemplo, contenedores con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, contenedores adicionales, etc., como será fácilmente evidente para aquellos expertos en la materia. También se pueden incluir en el kit instrucciones, o como hojas sueltas o como etiquetas, indicando cantidades de los componentes a ser administrados, directrices para la administración, y/o directrices para mezclar los componentes.

Reivindicaciones

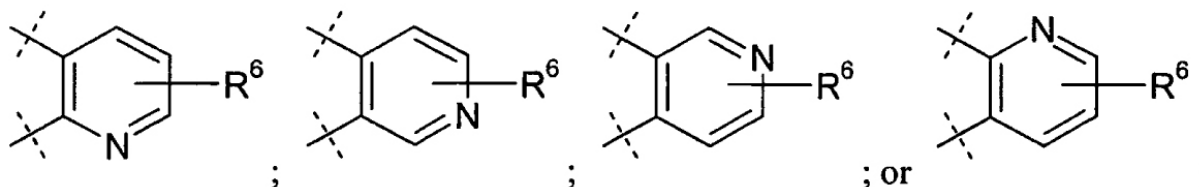
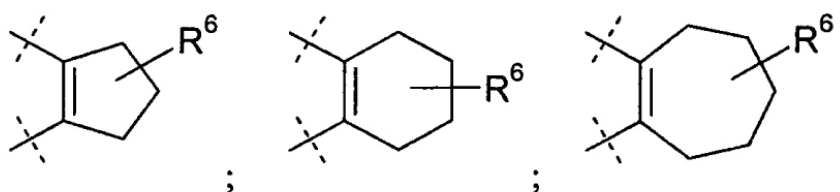
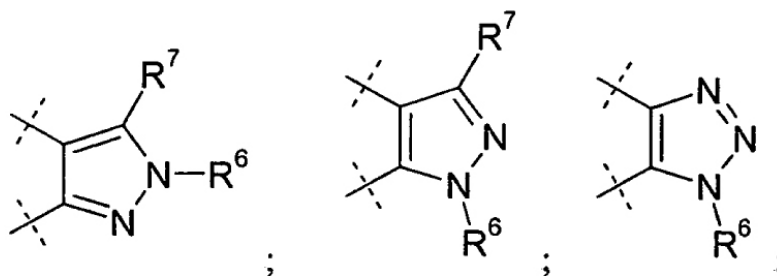
1. Un compuesto de Fórmula (I):



(I)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

W es CH o N;
el anillo A es



R^1 , R^2 , R^3 y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , $-NR^{13}R^{14}$, $-NHR^{13a}$, $-C(=O)R^{15}$, $-C(=O)OR^{15}$, $-OC(=O)R^{15}$, $-C(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13a}C(=O)R^{15}$, $-NR^{13a}CO_2R^{15}$, $-OC(=O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13a}C(=S)R^{15}$, $-SR^{15}$, $-S(=O)R^{15}$, $-S(=O)_2R^{15}$, $-S(=O)_2NR^{13}R^{14}$, y alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-1 R^{19} , R^5 es H, alquilo C_1-C_6 o un profármaco de un grupo amino, en donde un profármaco de un grupo amino comprende una porción química seleccionada de alquilo- $C(=O)-$, alqueno- $C(=O)-$, alquino- $C(=O)-$, carbocicilo- $C(=O)-$, carbociciloalquilo- $C(=O)-$, alquilo- $S(=O)_2-$, carbocicilo- $S(=O)_2-$, carbociciloalquilo- $S(=O)_2-$, alquilo- $NHC(=O)-$,

carbociclilo-NHC(=O)-, carbocicliloalquilo- NHC(=O)-, alquilo-OC(=O)-, carbociclilo-OC(=O)-, carbocicliloalquilo-OC(=O)-, alquilo-NH-C(=O)-NHS(=O)2-, carbociclilo- NH-C(=O)-NHS(=O)2-, alquilo S(=O)2-NH-C(=O)-, and carbociclilo-S(=O)2-NH-C(=O)- enlazada con el grupo amino, o un derivado de acetato, formato o benzoato del grupo amino;

- 5 R^6 es seleccionado de H;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ,
alquenilo C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ,
alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ; y
cicloalquilo C_3-C_7 sustituido por 0-3 R^{22} .
- 10 R^7 es H, $-NO_2$, halo, alquilo C_1-C_4 o $-NR^{23}R^{24}$,
X es seleccionado de $-NR^9R^{10}$, halo, OR^{12} , $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 ,
haloalquilo C_1-C_4 , $-CH_2NR^9R^{10}$, $-CH_2OR^{12}$, $-NHOR^{16}$, $-C(=O)R^{18}$, $-C(=O)OR^{18}$, $-OC(=O)R^{18}$, $-C(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^{16}C(=O)R^{18}$,
 $NR^{16}CO_2R^{18}$, $-OC(=O)NR^9R^{10}$, $-NR^{16}C(=S)R^{18}$, $-SR^{18}$, $-S(=O)R^{18}$, $-S(=O)_2R^{18}$,
15 $-S(=O)_2NR^9R^{10}$, y $-NR^{16}S(=O)_2R^{18}$,
 R^9 y R^{10} son en cada aparición seleccionados independientemente de H, $-NH_2$;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ,
alquenilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ,
alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;
- 20 arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{19} ;
carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{19} ; y
grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo
comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende,
25 uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;
alternativamente R^9 y R^{10} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7
eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y
opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, S, $S(=O)$, y $S(=O)_2$, en donde el anillo heterocíclico de 3-7
eslabones es sustituido con 0-1 R^{17} ;
- 30 R^{11} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;
 R^{12} en cada aparición es seleccionado independientemente de haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-1
 R^{19} .
 R^{13} y R^{14} , en cada aparición, son seleccionados independientemente de H, alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-3 R^{30} ; y
arilo C_6-C_{10} sustituido con 0-5 R^{30} ;
- 35 R^{13a} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , y arilo C_6-C_{10} ;
 R^{15} en cada aparición es seleccionado independientemente de H;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-1 R^{30} ,
alquenilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{30} ,
alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{30} ;
- 40 arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{30} ;
carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{30} ; y
grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo
comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende,
45 uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;
 R^{16} en cada aparición es seleccionado independientemente de H y alquilo C_1-C_4 ;
 R^{17} es H, $-NR^{23}R^{24}$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, haloalquilo C_1-C_4 , $-NHOH$, OR^{25} , $C(=O)R^{25}$, $C(=O)OR^{25}$, $OC(=O)R^{25}$,
 $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{23a}C(=O)R^{25}$, $NR^{23a}CO_2R^{25}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{23a}C(=S)R^{25}$, SR^{25} , $S(=O)R^{25}$, $S(=O)_2R^{25}$,
 $S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{23a}S(=O)_2R^{25}$, o alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{19} ;
- 50 R^{18} en cada aparición es seleccionado independientemente de H;
alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-1 R^{30} ,
alquenilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{30} ,
alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{30} ,
arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{30} ;
- 55 carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{30} ; y
grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo
comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;
grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{30} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende,
uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;
- 60 R^{19} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, $-NR^{23}R^{24}$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, haloalquilo C_1-C_4 ,
 $-NHOH$, OR^{25} , $C(=O)R^{25}$, $C(=O)OR^{25}$, $OC(=O)R^{25}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{13a}C(=O)R^{25}$, $NR^{13a}CO_2R^{25}$,
 $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NR^{23a}C(=S)R^{25}$, SR^{25} , $S(=O)R^{25}$, $S(=O)_2R^{25}$, $S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NR^{23a}S(=O)_2R^{25}$,
alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ,
alquenilo C_2-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;
- 65 alquinilo C_2-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;
arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{30} .

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R³⁰; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R²² es H, -NR²³R²⁴, -N³, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₇, fenilo, -NHOH, OR²⁵, -CH₂OR²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=O)R²⁵, NR^{23a}CO₂R²¹, OC(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=S)R²¹⁵, SR²¹, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, o -NR^{23a}S(=O)₂R²⁵.

R²³ y R²⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H o alquilo C₁-C₆;

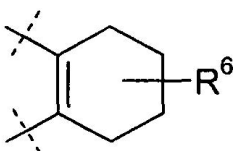
alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, y S; en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones está sustituido con 0-1 alquilo C₁-C₄;

R^{23a} en cada aparición es seleccionado independientemente de H y alquilo C₁-C₄;

R²⁵ en cada aparición es seleccionado independientemente de H y alquilo C₁-C₆; y

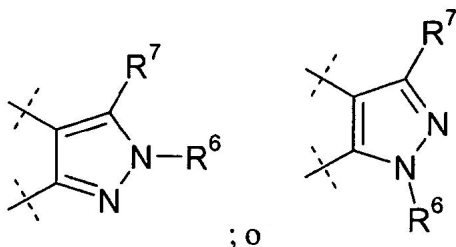
R³⁰ es H, F, Cl, BR, -CF₃, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆;

en donde los profármacos de los compuestos son derivados de acetato, formato o benzoato de los alcoholes o grupos funcionales aminos; o ésteres alquilo, carbocíclico, arilo, o alquilarilo de grupos carboxi; siempre que el anillo A sea

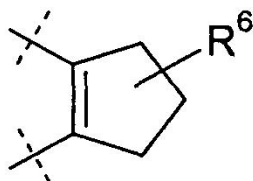


entonces X es -NR⁹R¹⁰.

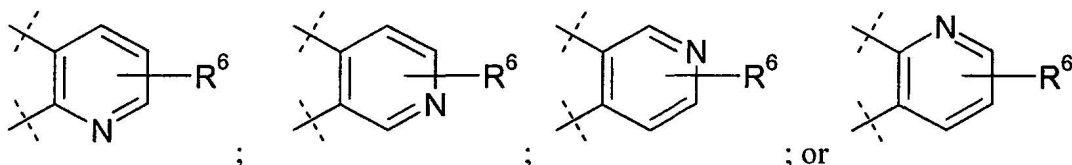
2. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el anillo A es



3. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el anillo A es



4. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde el anillo A es



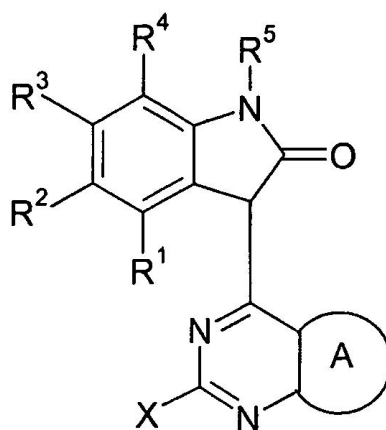
5. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R¹, R², R³ y R⁴ en cada aparición son independientemente seleccionados de H, halo, -OR¹¹, -NO₂, -CN, y -CF₃.

6. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde R^1 , R^3 , y R^4 son cada uno H y R^2 es seleccionado de H, F, Cl, Br, -OCH₃, -NO₂, -CN, y -CF₃.

7. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde X es -NR⁹R¹⁰, halo, alquilo C₁-C₄, o OR¹².

8. El compuesto de la Reivindicación 1 en donde X es -NR⁹R¹⁰.

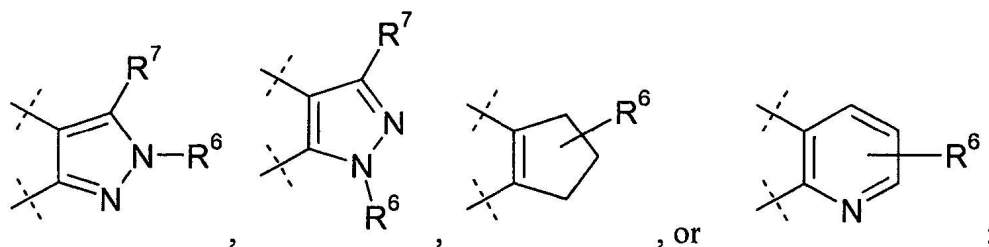
9. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula (II):



(II)

y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

el anillo A es



R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 en cada aparición son seleccionados independientemente de H, halo, -OR¹¹, -NO₂, -CN, -CF₃, -CHF₂, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄;

R^5 es H, alquilo C₁-C₆ o un profármaco de un grupo amino;

R^6 es seleccionado de H;

alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-2 R^{22} ;

alqueno C₂-C₆ sustituido por 0-2 R^{22} ;

alquino C₂-C₆ sustituido por 0-2 R^{22} ; y

cicloalquilo C₃-C₇ sustituido por 0-3 R^{22} ;

R^7 es H, -NO₂, halo, alquilo C₁-C₄ o -NR²³R²⁴;

X es -NR⁹R¹⁰, halo, OR¹², alquilo C₁-C₄, o alqueno C₂-C₄.

R^9 y R^{10} son en cada aparición seleccionados independientemente de H, -NH₂;

alquilo C₁-C₆ sustituido por 0-1 R^{19} ;

alqueno C₂-C₆ sustituido por 0-1 R^{19} ;

alquino C₂-C₆ sustituido por 0-1 R^{19} ;

arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R^{19} ;

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R^{19} ; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

alternativamente R^9 y R^{10} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y

opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, S, S(=O), y S(=O)₂, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones es sustituido con 0-1 R¹⁷:

R¹¹ en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C₁-C₄, y haloalquilo C₁-C₄;

R¹² en cada aparición es seleccionado independientemente de haloalquilo C₁-C₄, y alquilo C₁-C₄ sustituido con 0-1 R¹⁹;

R¹⁷ es H o alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R¹⁹;

R¹⁹ en cada aparición es seleccionado independientemente de H, -NR²³R²⁴, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, haloalquilo C₁-C₄, -NHOH, OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=O)R²⁵, NR^{23a}CO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, -NR^{23a}S(=O)₂R²⁵,

alquilo C₁-C₄ sustituido por 0-1 R³⁰;

alqueno C₂-C₄ sustituido por 0-1 R³⁰;

alquino C₂-C₄ sustituido por 0-1 R³⁰;

arilo C₆-C₁₀ sustituido por 0-5 R³⁰;

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R³⁰; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰, en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰, en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R²² es H, -NR²³R²⁴, -N³, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, alquilo C₁-C₄, alqueno C₂-C₄, alquino C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₇, fenilo, -NHOH, OR²⁵, -CH₂OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=O)R²⁵, NR^{13a}CO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NR^{23a}C(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵, S(=O)₂NR²³R²⁴, o -NR^{23a}S(=O)₂R²⁵;

R²³ y R²⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H o alquilo C₁-C₆;

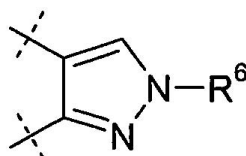
alternativamente, R²³ y R²⁴, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, y S; en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones está sustituido con 0-1 alquilo C₁-C₄;

R^{23a} en cada aparición es seleccionado cada uno independientemente de H y alquilo C₁-C₄;

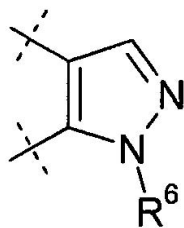
R²⁵ en cada aparición es seleccionado cada uno independientemente de H y alquilo C₁-C₆; y

R³⁰ es H, F, Cl, Br, -CF₃, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆

10. El compuesto de la Reivindicación 9 en donde el anillo A es



11. El compuesto de la Reivindicación 9 en donde el anillo A es



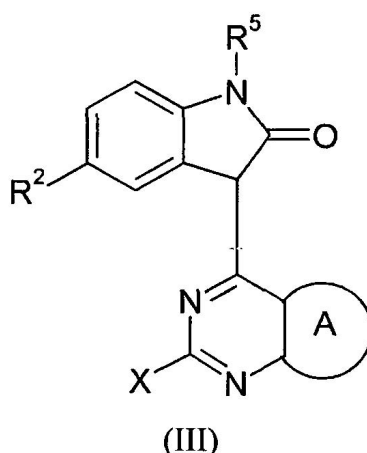
12. El compuesto de la Reivindicación 9 en donde R¹, R², R³, y R⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H, F, Cl, Br, -OCH₃, -NO₂, -CN, y -CF₃.

13. El compuesto de la Reivindicación 9 en donde R¹, R³, y R⁴ son cada uno H y R² es seleccionado de H, F, Cl, Br, -OCH₃, -NO₂, -CN, y -CF₃.

14. El compuesto de la Reivindicación 9 en donde X es -NR⁹R¹⁰.

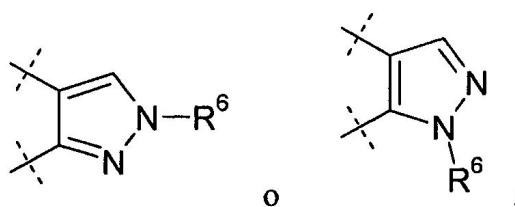
15. El compuesto de la Reivindicación 9 en donde R⁶ es ciclopentilo.

16. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula (III):



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

el anillo A es



R^2 es seleccionado de H, halo, $-OR^{11}$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-CHF_2$, alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 ;

R^5 es H, metilo, o un profármaco de un grupo amino;

R^6 es seleccionado de H;

alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ;

alquenilo C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ;

alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-2 R^{22} ; y

cicloalquilo C_3-C_7 sustituido por 0-2 R^{22} ;

X es $-NR^9R^{10}$, halo, OR^{12} , alquilo C_1-C_4 , o alquenilo C_2-C_4 .

R^9 y R^{10} son en cada aparición seleccionados independientemente de H, $-NH_2$;

alquilo C_1-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;

alquenilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;

alquinilo C_2-C_6 sustituido por 0-1 R^{19} ;

arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{19} ;

carbociclilo C_3-C_7 sustituido por 0-5 R^{19} ; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R^{19} ; en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

alternativamente R^9 y R^{10} , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 3-7 eslabones, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un segundo átomo seleccionado de N, O, S, $S(=O)$, y $S(=O)_2$, en donde el mencionado anillo heterocíclico de 3-7 eslabones es sustituido con 0-1 R^{17} ;

R^{11} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, alquilo C_1-C_4 , y haloalquilo C_1-C_4 ;

R^{12} en cada aparición es seleccionado independientemente de haloalquilo C_1-C_4 , y alquilo C_1-C_4 sustituido con 0-1 R^{19} ;

R^{17} es H o alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{19} ;

R^{19} en cada aparición es seleccionado independientemente de H, $-NR^{23}R^{24}$, halo, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, haloalquilo C_1-C_4 , $-NHOH$, OR^{25} , $C(=O)R^{25}$, $C(=O)OR^{25}$, $OC(=O)R^{25}$, $C(=O)NR^{23}R^{24}$, $NHC(=O)R^{25}$, $NHCO_2R^{25}$, $OC(=O)NR^{23}R^{24}$, $NHC(=S)R^{21}$, SR^{25} , $S(=O)R^{25}$, $S(=O)_2R^{25}$, $S(=O)_2NR^{23}R^{24}$, $-NHS(=O)_2R^{25}$,

alquilo C_1-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;

alquenilo C_2-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;

alquinilo C_2-C_4 sustituido por 0-1 R^{30} ;

arilo C_6-C_{10} sustituido por 0-5 R^{30} ;

carbociclilo C₃-C₇ sustituido por 0-5 R³⁰; y

grupo heterociclilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰, en donde el mencionado grupo heterociclilo comprende uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O y S;

grupo heteroarilo de 5 a 14 eslabones sustituido por 0-5 R³⁰, en donde el mencionado grupo heteroarilo comprende, uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R²² es H, -NR²³R²⁴, -N₃, halo, -NO₂, -CN, -CF₃, alquilo C₁-C₄, alquienilo C₂-C₄, haloalquilo C₁-C₄, carbociclilo C₃-C₇, fenilo, -NHOH, OR²⁵, C(=O)R²⁵, C(=O)OR²⁵, OC(=O)R²⁵, C(=O)NR²³R²⁴, NHC(=O)R²⁵, NHCO₂R²⁵, OC(=O)NR²³R²⁴, NHC(=S)R²⁵, SR²⁵, S(=O)R²⁵, S(=O)₂R²⁵; S(=O)₂NR²³R²⁴, o -NHS(=O)₂R²⁵;

R²³ y R²⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H o alquilo C₁-C₄;

R²⁵ en cada aparición es seleccionado cada uno independientemente de H o alquilo C₁-C₄; y

R³⁰ es H, F, Cl, Br, -CF₃, alquilo C₁-C₄, y alcoxi C₁-C₄.

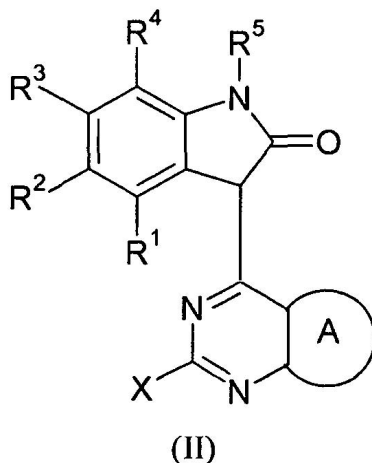
17. El compuesto de la Reivindicación 16 en donde R⁶ es ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

18. El compuesto de la Reivindicación 16 en donde R⁶ es ciclopentilo.

19. El compuesto de la Reivindicación 16 en donde X es -NR⁹R¹⁰.

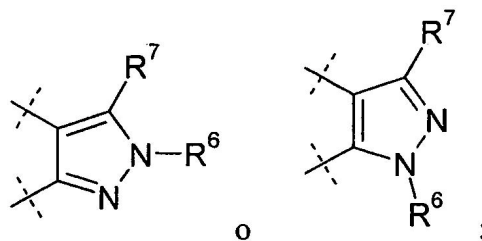
20. El compuesto de la Reivindicación 16 en donde R⁶ es ciclopentilo y X es -NR⁹R¹⁰.

21. El compuesto de la Reivindicación 1 de Fórmula (II)



y formas estereoisoméricas, mezclas de formas estereoisoméricas, formas tautoméricas, profármacos, o formas de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

el anillo A es



R¹, R², R³ y R⁴ en cada aparición son seleccionados independientemente de H, F, Cl, Br, -OCH₃, -NO₂, -CN, y -CF₃;

R⁵ es H;

R⁶ es seleccionado de H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, n-pentilo, i-pentilo, alilo, ciclopentilo, ciclohexilo,

-CH₂CH₂OCH₃, -CH₂CH₂OCH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₂N₃, y -CH₂CH₂CH₂NHCH₃;

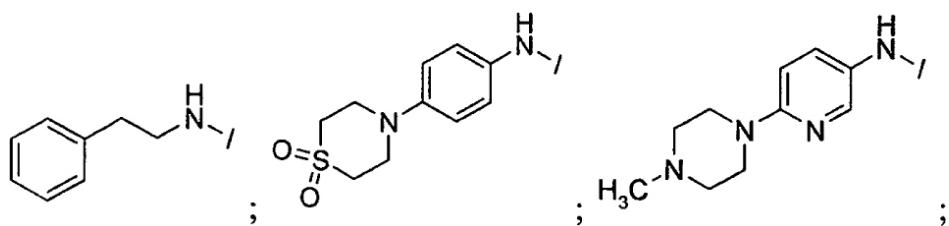
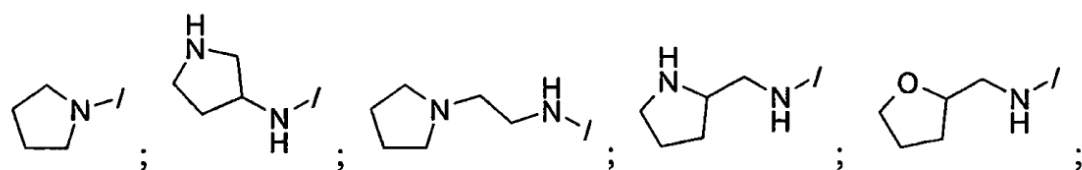
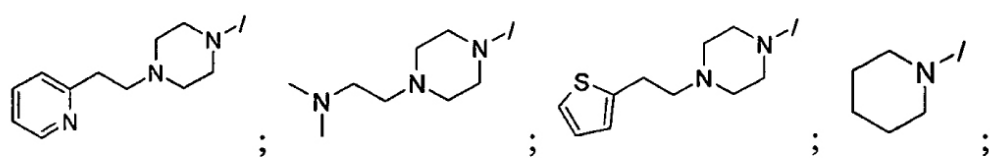
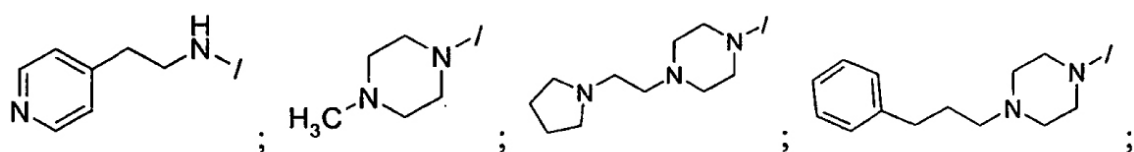
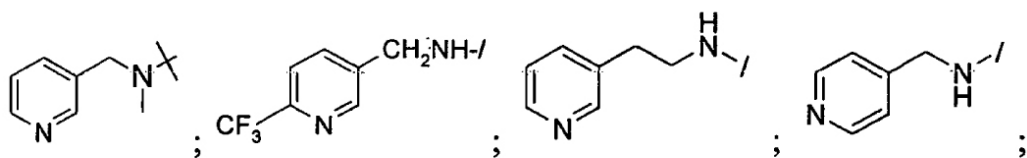
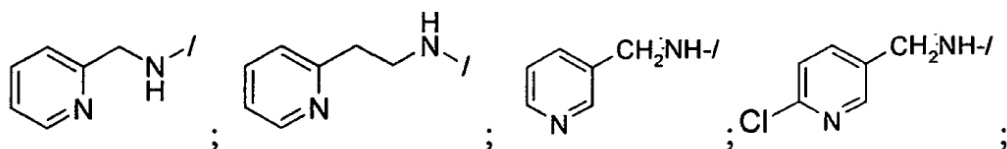
R⁷ es H o -NO₂;

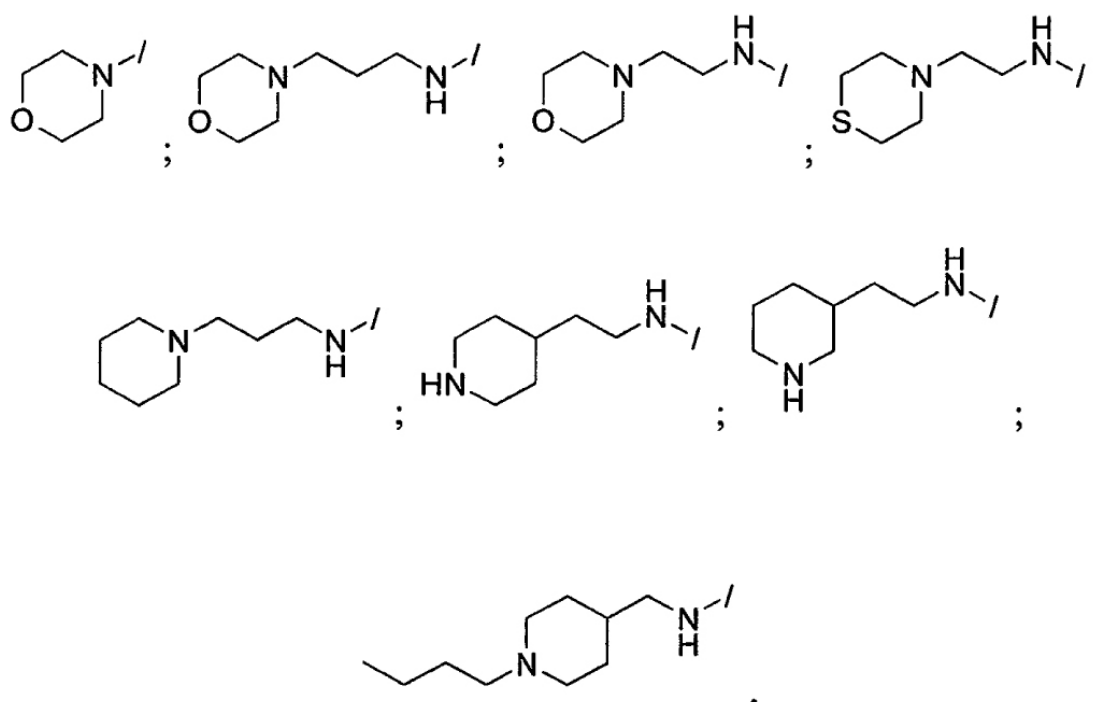
X es seleccionado de Cl, metilo, etilo, propilo, butilo,

-OH; -OCH₂CH₂N(CH₃)₂; -OCH₂CH₂(pirid-3-il);

-NHCH₃; -NCH₂CH₃; -NHCH(CH₃)₂; -NHCH₂CH₂CH₂CH₃; -NHCH₂CH(CH₃)₂;

-NHCH₂CH₂CF₃; -NHCH=CH₂; -NHCH₂CH=CH₂;
 -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂; -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂; -NHCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂;
 -NHCH₂CH₂CH₂NH(CH₃);
 -NHCH₂CH₂NH₂; -NHCH₂CH₂CH₂NH₂; -N(H)CH₂CH(NH₂)CH₃;
 -N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂; -NHNH₂; -NHCH₂CH₂NHC(=O)CH₃;
 -N(CH₂CH₂OCH₃)₂; -N(H)CH₂CH₂OH₃; -N(H)CH₂CH₂CH₂OCH₃;
 -N(H)CH₂CH₂OCH₂CH₃; -N(H)CH₂CH₂OCH₂CH₂CH₃;
 -N(CH₂CH₂OH)₂; -N(H)CH₂CH(OH)CH₃; -N(H)CH₂CH(OH)CH₂CH₃;
 -N(H)CH₂CH(OH)CH₂OH;
 -NH(pirid-3-il); -NH(4-F-pirid-3-il); -NH(4-MeO-pirid-3-il); piperazin-1-il;





22. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 1 seleccionado de uno de los siguientes:

- 35
- 3-(6-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-metilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(6-butilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-(4-metil-piperazin-1-il)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-morfolin-4-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-hidroxi-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[(2-dietilamino-etil)-metil-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etoxi)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[(piridin-2-il-metil)amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-hidrazino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-(2-piridin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[4-(2-pirrolidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[4-(3-fenil-propil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[4-(2-piridin-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[4-(2-tiofen-2-il-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-piperidin-1-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-(2-ciclopentil-6-pirrolidin-1-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-ciclopentil-6-[(piridin-3-ilmetil)amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 65
- 3-(2-ciclopentil-6-2-fenetilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 3-[2-Ciclopentil-6-[4-(1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il)-fenilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-

- oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-ciclopentil-6-(2-pirrolidin-1-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 5 3-[2-ciclopentil-6-[6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-ciclopentil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 10 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-[(2-dimetilamino-etil)-metil-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-dietilamino-etoxi)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(metilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 15 5-Cloro-3-(2-ciclopentil-6-morfolin-4-il-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-[4-(2-dimetilamino-etil)-piperazin-1-il]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(6-Alilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-ciclopentil-6-isopropilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 20 3-(6-(2-acetilamino-etilamino)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(6-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(6-Cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(2-ciclopentil-6-metilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 25 3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-ciclopentil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(2-ciclopentil-6-(2-acetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(2-ciclopentil-6-metilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 30 3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-ciclopentil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 35 3-(2-ciclopentil-6-(2-acetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etoxi)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(2-ciclopentil-6-etilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 40 3-[6-bis-(2-metoxietil)amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[6-bis-(2-hidroxietil)amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-Ciclopentil-6-(piridin-3-ilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 45 3-[2-Ciclopentil-6-(3-piperidin-1-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[6-[(6-Cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-Ciclopentil-6-(metil-piridin-3-ilmetil-amino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 50 3-[2-Ciclopentil-6-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-Ciclopentil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-Ciclopentil-6-(3-metoxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 55 3-[2-Ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-Ciclopentil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-Ciclopentil-6-(2-tiomorfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 60 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-1H-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-(6-cloro-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 65 3-(6-Cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-propil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;

- 2-Oxo-3-[2-propil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
2-Oxo-3-[2-propil-6-[(piridina-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 5 2-Oxo-3-[2-propil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
5-Bromo-3-(6-cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-propil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-propil-6-[(piridina-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-propil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-propil-6-(3,3,3-trifluoro-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 10 3-(6-Alilamino-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-propil-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 15 5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-[6-(3-Amino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
Hidrocloruro de 5-Bromo-3-[6-(3-metilamino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 20 5-Bromo-3-[6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
Dimetilamida de ácido 3-(6-Cloro-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-sulfónico;
Dimetilamida de ácido 3-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-
- 25 dihidro-1H-indol-5-sulfónico;
5-Cloro-3-[6-cloro-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 30 5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-[(piridina-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Cloro-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
- 35 5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-cloro-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-piperidin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
- 40 5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-piperidin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
- 45 5-Bromo-3-[6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-(2-metoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 50 5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-(2-metoxi-etil)-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-cloro-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-(2-etoxi-etil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
- 55 5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((S)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-((R)-2-hidroxi-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etil)-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidroindol-2-ona;
3-[2-Ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 60 3-[6-Alilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-(2-Ciclopentil-6-isobutilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-(2-Ciclopentil-6-isopropilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-[2-Ciclopentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
- 65 3-[2-Ciclopentil-6-(2-piridin-2-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidroindol-2-ona;
3-(6-Alilamino-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-(2-Ciclopentil-6-isobutilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
3-(2-Ciclopentil-6-isopropilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;

- 3-[2-Ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 Sal de hidrocloreto de 3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidroindol-2-ona;
 5 Sal de hidrocloreto de 3-[2-Ciclopentil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 Sal de hidrocloreto de 3-[6-(3-Amino-propilamino)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 10 5-Cloro-3-(6-cloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-(6-cloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(2-morfolin-4-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 15 5-Bromo-3-[2-isobutil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-isobutil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 20 5-Cloro-3-[2-isobutil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-(6-cloro-2-isobutil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-[(1-Butil-piperidin-4-ilmetil)-amino]-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-cloro-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 N-[2-[4(5-Cloro-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)-2-ciclopentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-6-ilamino]-etil]-acetamida;
 25 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-metoxi-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(3-morfolin-4-il-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-(2-ciclopentil-6-isobutilamino-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 30 3-(6-Cloro-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(3-Amino-propilamino)-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-trifluorometil-1,3-dihidroindol-2-ona;
 3-(6-Cloro-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-pentil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 35 3-(6-Alilamino-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(6-Metilamino-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-(6-Isopropilamino-2-pentil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 5-Bromo-3-(6-cloro-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(6-Alilamino-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il)-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 40 5-Bromo-3-[2-metil-6-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(2-Amino-etilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[6-(2-hidroxipropilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-metil-6-(2-piridin-3-il-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-metil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 45 5-Bromo-3-[6-(3-dimetilamino-propilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(2-Dimetilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(3-Metoxi-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-metil-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 50 5-Cloro-3-(2-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-(2-Cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 5-Fluoro-3-[2-(2-morfolin-4-iletilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-(2-Etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-5-fluoro-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Fluoro-3-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 55 5-Fluoro-3-[2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Fluoro-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-(2-dimetilamino-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-(2-etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 60 5-Cloro-3-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-[(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-[(6-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 65 5-Cloro-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-(3-morfolin-4-il-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;

- 5-Bromo-3-[2-(2-morfolin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-(2-propoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-(2-etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-(3-dimetilamino-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-{2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-{2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-{2-[(6-cloro-piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-{2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il}-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[2-(3-Morfolin-4-il-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-(2-Morfolin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-(3-Dimetilamino-propilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-(2-propoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-(2-Etoxi-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-(2-piridin-4-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-(2-piridin-2-il-etilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-[(piridin-4-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-[(piridin-3-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-[(piridin-2-ilmetil)-amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-[2-(piridin-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-(6-Fluoro-piridin-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-(6-Metoxi-piridin-3-ilamino)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 3-[2-(4-Metil-piperazin-1-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 2-Oxo-3-(2-piperazin-1-il-6,7-dihidro-5H-ciclopentapirimidin-4-il)-2,3-dihidro-1H-indol-5-carbonitrilo;
 5-Bromo-3-[6-(2-hidroxi-propilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[6-(2-dimetilamino-etilamino)-2-metil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 Sal de hidrocloreuro de 5-Bromo-3-[2-metil-6-(2-metilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-{2-propil-6-[(S)-1-pirrolidin-2-ilmetil]-amino}-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-propil-6-[(S)-1-pirrolidin-3-ilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-propil-6-[(R)-1-pirrolidin-3-ilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[6-[(S)-2,3-dihidroxi-propilamino]-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 Sal de hidrocloreuro de 5-Bromo-3-[6-(2-metilamino-etilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-(2-propil-6-[(R)-1-(tetrahydro-furano-2-il)metil]-amino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-(2-propil-6-[(S)-1-(tetrahydro-furano-2-il)metil]-amino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[6-[(R)-2,3-dihidroxi-propilamino]-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 3-[6-(2-Amino-propilamino)-2-propil-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-5-bromo-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-[(S)-2-hidroxi-propilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-[(R)-2-hidroxi-propilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-[(S)-2-hidroxi-propilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-[(R)-2-hidroxi-propilamino]-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(2-dimetilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 5-Cloro-3-[2-ciclopentil-6-(3-dimetilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 Sal de hidrocloreuro de 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(2-metilamino-etilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona; y
 Sal de hidrocloreuro de 5-Bromo-3-[2-ciclopentil-6-(3-metilamino-propilamino)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-4-il]-1,3-dihidro-indol-2-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 22 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

24. Un compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 22 para el uso en terapia.

25. Un compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 22 para el uso en un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa crónica que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, en donde la mencionada enfermedad neurodegenerativa crónica es seleccionada de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva,

parkinsonismo panencefálico subagudo, parkinsonismo postencefálico, demencia pugilística, complejo de demencia guan-parkinsonial, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple;

5 un método para tratar una enfermedad neurotraumática que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, en donde la mencionada enfermedad neurotraumática es seleccionada de ictus agudo, trastornos del estado de ánimo como la esquizofrenia y trastornos bipolares, la promoción de la recuperación funcional post ictus, hemorragia cerebral (angiopatía amiloide cerebral solitaria), pérdida de cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, lesión cerebral traumática, cáncer, leucopenia, síndrome de Down, enfermedad

10 corporal de Lewy, inflamación e inmunodeficiencia;

un método para tratar la depresión que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto; o

15 un método para tratar la diabetes que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

26. El uso de un compuesto de acuerdo con una de las Reivindicaciones 1 a 22 para la fabricación de un medicamento para

20 tratar una enfermedad neurodegenerativa crónica que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, en donde la mencionada enfermedad neurodegenerativa crónica es seleccionada de Enfermedad de Alzheimer, Enfermedad de Parkinson, parálisis supranuclear progresiva, parkinsonismo panencefálico subagudo, parkinsonismo postencefálico, demencia pugilística, complejo de demencia guan-parkinsonial, enfermedad de Pick, degeneración corticobasal, demencia frontotemporal con parkinsonismo, enfermedad de Huntington, demencia asociada con el SIDA, esclerosis lateral amiotrófica y esclerosis múltiple;

25 tratar una enfermedad neurotraumática que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto, en donde la mencionada enfermedad neurotraumática es seleccionada de ictus agudo, trastornos del estado de ánimo como la esquizofrenia y trastornos bipolares, la promoción de la recuperación funcional post ictus, hemorragia cerebral (angiopatía amiloide cerebral solitaria), pérdida de cabello, obesidad, enfermedad cardiovascular aterosclerótica, hipertensión, síndrome de ovario poliquístico, síndrome X, isquemia, lesión cerebral traumática, cáncer, leucopenia, síndrome de Down, enfermedad corporal de Lewy, inflamación e inmunodeficiencia;

30 tratar la depresión que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto; o

35 tratar la diabetes que comprende administrar a un mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

40

45

50

55

60

65