

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 423 010**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 35/04** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.04.2007 E 07754845 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2004654**

54 Título: **Derivados de pirazolopirimidina para su uso como antagonistas de cinasa**

30 Prioridad:

**04.04.2006 US 744269 P**

**04.04.2006 US 744270 P**

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

**17.09.2013**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.0%)**

**1111 FRANKLIN STREET, 12TH FLOOR OAKLAND, CA 94607-5200, US**

72 Inventor/es:

**SHOKAT, KEVAN M.;  
KNIGHT, ZACHARY A. y  
APSEL, BETH**

74 Agente/Representante:

**PONTI SALES, Adelaida**

**ES 2 423 010 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

Derivados de pirazolopirimidina para su uso como antagonistas de cinasa

5 Declaración respecto a derechos a invenciones realizadas bajo investigación y desarrollo patrocinados por el gobierno federal

**[0001]** La presente invención tuvo el apoyo de una subvención de los National Institutes of Health (AI44009). El Gobierno posee algunos derechos sobre la invención.

10

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

**[0002]** Las fosfoinositida-3-cinasas (PI3-K) catalizan la síntesis de los segundos mensajeros de fosfatidilinositol (PI) PI(3)P, PI(3,4)P2 y PI(3,4,5)P3 (PIP3) (Fruman y col., 1998). En el contexto celular apropiado, estos tres lípidos controlan diversos procesos fisiológicos que incluyen el crecimiento, supervivencia, diferenciación y quimiotaxis celular (Katso y col., 2001). La familia PI3-K comprende 15 cinasas con distintas especificidades de sustrato, patrones de expresión y modos de regulación (Katso y col., 2001). Las PI3-K de clase I (p100 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\delta$  y p110 $\gamma$ ) son activadas por tirosincinasas o receptores acoplados a proteína G para generar PIP3, que emplea efectores posteriores como la vía Akt/PDK1, las cinasas de la familia Tec y las GTPasas de la familia Rho. Las PI3-K de clase II y III desempeñan un papel clave en el intercambio intracelular a través de la síntesis de PI(3)P y PI(3,4)P2. Las PIKK son proteincinasas que controlan el crecimiento celular (mTORC1) o supervisan la integridad genómica (ATM, ATR, ADN-PK y hSmg-1).

**[0003]** La importancia de estas enzimas en las diversas fisiopatologías ha convertido a la familia PI3-K en objeto de un intenso interés como una nueva clase de dianas farmacológicas (Ward y col., 2003). Este interés se ha visto impulsado por el reciente descubrimiento de que frecuentemente p110 $\alpha$  está mutada en tumores primarios (Samuels y col., 2004) y por la evidencia de que la lipídofosfatasa PTEN, un inhibidor de señalización PI3-K, es un supresor tumoral comúnmente inactivado (Cantley y Neel, 1999). Se están realizando esfuerzos para desarrollar inhibidores de PI3-K de moléculas pequeñas para el tratamiento de la inflamación y la enfermedad autoinmunitaria (p110 $\delta$ , p110 $\gamma$  y mTOR), la trombosis (p110 $\beta$ ), la infección vírica (las PIKK) y el cáncer (p110 $\alpha$ , mTOR y otros). Recientemente, se han referido los primeros inhibidores selectivos de estas enzimas (Camps y col., 2005; Condliffe y col., 2005; Jackson y col., 2005; Knight y col., 2004; Lau y col., 2005; Sadhu y col., 2003).

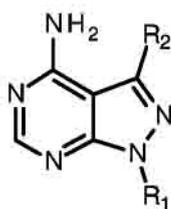
**[0004]** Las proteintirosincinasas, las proteín-serín/treonin-cinasas y las lipidocinasas son clases distintas de proteínas que desempeñan papeles fundamentales en la regulación y proliferación de la actividad celular. Las pequeñas moléculas que inhiben estas clases de proteínas tienen el potencial de perturbar las vías disfuncionales/patológicas en dos puntos distintos. Por ejemplo, se sabe que la señalización a través de receptores de tirosincinasas está desregulada en varios tipos de cáncer. Esta vía de señalización implica proteínas posteriores como PI3-Cinasa. Se sabe que la señalización a través de la serín/treonin-proteincinasa mTOR (también conocida como diana de rapamicina en mamíferos) regula el crecimiento celular, la proliferación celular, la motilidad celular, la supervivencia celular, la síntesis de proteínas y la transcripción. La disrupción de la vía mTOR interviene como un factor que contribuye a varios procesos de enfermedades humanas, especialmente varios tipos de cáncer. Un inhibidor que bloquea la actividad de proteintirosincinasa y PI3-Cinasa, mTOR y PI3-Cinasa aberrante, o mTOR, proteintirosincinasa y PI3-Cinasa, tiene el potencial de interrumpir la señalización aberrante en dos o tres niveles diferentes. La doble o triple inhibición por una molécula pequeña puede magnificar la potencia del fármaco, aumentando el potencial terapéutico del compuesto.

**[0005]** La presente invención cumple estas y otras necesidades de la técnica proporcionando una nueva clase de antagonistas de PI3-cinasa, antagonistas de PI3-cinasa y tirosincinasa, antagonistas de PI3-Cinasa y mTOR, y antagonistas de PI3-Cinasa, mTOR y tirosincinasa.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

**[0006]** Se ha descubierto que algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son potentes antagonistas de PI3-cinasa, PI3-cinasa y tirosincinasa, PI3-Cinasa y mTOR, o PI3-Cinasa, mTOR y tirosincinasa.

**[0007]** En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula:



(I)

en la que:

5 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>;

R<sup>2</sup> es heteroarilo sustituido con R<sup>4</sup>;

10

R<sup>3</sup> es halógeno, -CN, -OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, =N-NH<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>-C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-C(O)-OR<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, arilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, en el que n es un número entero de 0 a 2;

15

R<sup>4</sup> es halógeno, -CN, -OR<sup>20</sup>, o -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>;

R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>, arilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>;

20

R<sup>20</sup>, R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o heteroalquilo no sustituido;

R<sup>19</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

25

**[0008]** En la presente memoria descriptiva se describen nuevos antagonistas de cinasa que son antagonistas de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa (por ejemplo, un antagonista de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o un antagonista de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa). El antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa es un compuesto que contiene una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. Los antagonistas de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de la presente invención son compuestos de pirazolopirimidina sustituidos que contienen una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. Análogamente, los antagonistas de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa descritos en la presente memoria descriptiva son compuestos de pirrolopirimidina sustituidos que contienen una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

30

**[0009]** En la presente memoria descriptiva se describen antagonistas de cinasa de la Fórmula (I), definidos más adelante.

**[0010]** En la presente memoria descriptiva se describen también procedimientos de reducción de la actividad catalítica de una PI3-Cinasa (por ejemplo, una cinasa p110δ). El procedimiento incluye la etapa de puesta en contacto de dicha PI3-cinasa con una magnitud decreciente de actividad de un compuesto de la presente invención (es decir, antagonistas de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa, o un antagonista de la Fórmula I).

40

**[0011]** En la presente memoria descriptiva se describe también un procedimiento de tratamiento de una dolencia mediada por actividad de PI3-cinasa, actividad de PI3-cinasa y actividad de tirosincinasa, actividad de PI3-cinasa y actividad de mTOR, o actividad de PI3-cinasa, actividad de tirosincinasa y actividad de mTOR en un sujeto necesitado de dicho tratamiento. El procedimiento incluye la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (es decir, antagonistas de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa, o un antagonista de la Fórmula I).

45

50

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0012]** La fig. 1 ilustra estructuras de compuestos representativos de once quimiotipos de inhibidores de PI3-K.

55

**[0013]** La fig. 2 ilustra estructuras de inhibidores de PI3-K selectivos de isoformas. A. Estructura de ATP en el sitio activo de p110γ, que resalta diferentes regiones de la bolsa de unión a ATP. B. Alineación de todas las

estructuras cocrystalinas de inhibidores de PI3-K referidas. Met 804 adopta una conformación ascendente en todas las estructuras excepto PIK-39. C. Estructuras o modelos de inhibidores de PI3-K selectivos de isoformas unidos a p110 $\gamma$ . D. Estructuras o modelos de inhibidores de PI3-K multidiana unidos a p110 $\gamma$ .

- 5 **[0014]** La fig. 3 ilustra el sondeo de selectividad y la bolsa de afinidad a PI3-Cinasa. A. La estructura de PIK-39 unida a p110 $\gamma$  sugiere un modelo para la unión de IC87114. PIK-293 y PIK-294 son análogos de pirazolopirimidina de IC87114. PIK-294 proyecta un *m*-fenol en la bolsa de afinidad, y este compuesto es más potente frente a las PI3-K de clase I. B. (Izquierda) Relación de valores CI50 entre mutantes y tipos naturales para inhibidores de p110 $\delta$  e inhibidores de p110 $\alpha$ /multidiana. (Centro) Curvas de dosis-respuesta para unión de dos  
10 inhibidores de p110 $\delta$  a tipo natural, M752I y M752V. (Derecha) Modelos que sugieren el impacto de las mutaciones M752I y M752V en p110 $\delta$  en la unión de las diferentes clases de inhibidores.

**[0015]** Fig. 4. Estructuras de inhibidores de PI3-K adicionales y análogos inactivos.

- 15 **[0016]** Fig. 5. Valores CI50 ( $\mu$ M) para inhibidores de PI3-K seleccionados frente a lipodocinasas.

**[0017]** Fig. 6. Inhibición de proteincinasas por inhibidores de PI3-K. Los valores representan el % de actividad remanente en presencia de 10  $\mu$ M de inhibidor. Los valores son medias de medidas triplicadas. Cuando resulta apropiado se indican entre paréntesis los valores CI50 ( $\mu$ M).

20

**[0018]** La fig. 7 expone la secuencia de una cinasa p110 $\delta$  humana.

**[0019]** La fig. 8 expone la secuencia de una cinasa p110 $\gamma$  humana.

- 25 **[0020]** La fig. 9 expone la secuencia de una cinasa p110 $\alpha$  humana.

**[0021]** La fig. 10 expone la secuencia de una cinasa p110 $\beta$  humana.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

30

##### I. Definiciones

**[0022]** Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva tienen sus significados convencionales dentro de las técnicas químicas y biológicas.

35

**[0023]** Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, comprenden igualmente los sustituyentes idénticos químicamente que se obtendrían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>O- es equivalente a -OCH<sub>2</sub>-.

- 40 **[0024]** El término "alquilo", de por sí o como parte de otro sustituyente, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, o un radical de hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos, que puede estar totalmente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designados (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa de uno a diez carbonos). Entre los ejemplos de radicales de hidrocarburos saturados se incluyen, pero no se limitan a, grupos  
45 como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, *n*-pentilo, *n*-hexilo, *n*-heptilo, *n*-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es aquel que tiene dobles enlaces o triples enlaces. Entre los ejemplos de grupos alquilo insaturados se incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butenilo, y los homólogos e isómeros superiores.

50

**[0025]** El término "alquileo" de por sí o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alquilo, tal como se ilustra, pero no se limita, por -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>C $\equiv$ CCH<sub>2</sub>-,  
, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-. Normalmente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención que esos grupos tengan 10 o menos átomos de carbono. Un "alquilo inferior"  
55 o "alquileo inferior" es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

- [0026]** El término "heteroalquilo", de por sí o en combinación con otro término, significa, salvo que se indique lo contrario, una cadena estable lineal o ramificada, o un radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los  
60 mismos, que consiste en al menos un átomo de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N, P, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno, fósforo, y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El o los heteroátomos O, N, P y S y Si pueden estar colocados en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-  
65 NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -

Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, O-CH<sub>3</sub>, -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, y -CN. Hasta dos o tres heteroátomos pueden ser consecutivos, como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Análogamente, el término "heteroalquileo" de por sí o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, tal como se ilustra en, pero no está limitado por, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. Para grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar uno o los dos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxo, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Adicionalmente, para grupos alquileo y grupos de enlace de heteroalquileo, no está implicada ninguna orientación del grupo de enlace por la dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula -C(O)O'- representa -C(O)O'- y R'OC(O)-. Según se describe anteriormente, los grupos heteroalquilo, tal como se usa en la presente memoria descriptiva, incluyen aquellos grupos que están unidos al resto de la molécula a través de un heteroátomo, como -C(O)R', -C(O)NR', -NR'R", -O', -SR' y/o -SO<sub>2</sub>R'. Cuando se indica "heteroalquilo", seguido por indicaciones de grupos heteroalquilo específicos, como -NR" o similares, se entenderá que los términos heteroalquilo y -NR'R" no son redundantes o mutuamente excluyentes. Al contrario, los grupos heteroalquilo específicos se indican para añadir claridad. Así, en la presente memoria descriptiva no debe entenderse que el término "heteroalquilo" se refiere a grupos heteroalquilo específicos excluyentes, como -NR'R" o similares.

**[0027]** Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", de por sí o en combinación con otros términos, representan, salvo que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Además, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que se une el heterociclo al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares. Los términos "cicloalquileo" y "heterocicloalquileo" se refieren a los derivados divalentes de cicloalquilo y heterocicloalquilo, respectivamente.

**[0028]** Los términos "halo" o "halógeno", de por sí o como parte de otro sustituyente, significan, salvo que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Además, se entiende que términos como "haloalquilo" incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, se entiende que el término "haloalquilo(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)" incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

**[0029]** El término "arilo" significa, salvo que se indique lo contrario, un sustituyente de hidrocarburo aromático poliinsaturado que puede ser un anillo único o anillos múltiples (preferentemente de 1 a 3 anillos) que están fusionados entre sí (por ejemplo, naftilo) o unidos covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos (en cada anillo separado en el caso de múltiples anillos) seleccionados entre N, O y S, en el que los átomos de nitrógeno y azufre están oxidados opcionalmente, y el o los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido al resto de la molécula a través de un carbono o heteroátomo. Los ejemplos no limitativos de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 6-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Así, el término "heteroarilo" incluye estructuras fusionadas en las que al menos un anillo incluye al menos dos dobles enlaces. Los sustituyentes para cada uno de los anteriores sistemas de anillos de arilo y heteroarilo observados se seleccionan entre el grupo de sustituyentes aceptables descritos más adelante. Los términos "arileno" y "heteroarileno" se refieren a los radicales divalentes de arilo y heteroarilo, respectivamente.

**[0030]** Por brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxo, ariltioxo, arilalquilo) incluye anillos de arilo y heteroarilo tal como se define anteriormente. Así, se entiende que el término "arilalquilo" incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo se une a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) ha sido sustituido, por ejemplo, por un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares). Sin embargo, se entiende que el término "haloarilo", tal como se usa en la presente memoria descriptiva cubre sólo arilos sustituidos con uno o más halógenos.

**[0031]** Cuando un heteroalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo incluye un número específico de miembros (por ejemplo, "de 3 a 7 miembros"), el término "miembro" se refiere a un carbono o heteroátomo.

**[0032]** El término "oxo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa un oxígeno que está unido con doble enlace a un átomo de carbono.

**[0033]** Se entiende que cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo" así como sus derivados de radicales divalentes) incluye formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. A continuación se proporcionan sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

**[0034]** Los sustituyentes para radicales derivados monovalentes y divalentes de alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo (incluyendo aquellos grupos referidos a menudo como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno y heterocicloalqueno) pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados entre, pero no limitados a: -O', =O, =NR', =N-O', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)O', -NR-C(NR'R")=NR"', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub> en un número comprendido entre cero y (2m' + 1), en el que m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R", R''' y R'''' se refieren cada uno preferentemente de forma independiente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido (por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos), alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxi o tioalcoxi o grupos arilalquilo. Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, un grupo "alcoxi" es un alquilo unido al resto de la molécula a través de un radical de oxígeno divalente. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R", R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando R' y R" están unidos al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 4-, 5-, 6-, o 7-miembros. Por ejemplo, -NR'R" pretende incluir, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la exposición anterior de sustituyentes, un experto en la materia entenderá que el término "alquilo" pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, como haloalquilo (por ejemplo, -CF<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) y acilo (por ejemplo, -C(O)CH<sub>3</sub>, -C(O)CF<sub>3</sub>, -C(O)CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, y similares).

**[0035]** De manera similar a los sustituyentes descritos para radicales alquilo anteriores, los sustituyentes de ejemplo para grupos arilo y heteroarilo (así como sus derivados divalentes) son variados y se seleccionan entre, por ejemplo: halógeno, -O', -NR'R", -SR', -halógeno, -SiR'R"R"', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -C(O)NR'R", -OC(O)NR'R", -NR"C(O)R', -NR'-C(O)NR'R"', -NR"C(O)O', -NR-C(NR'R"R''')=NR''', -NR-C(NR'R")=NR'', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R", -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alcoxo y fluoro(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alquilo, en un número comprendido entre cero y el número total de valencias abiertas en un sistema aromático en anillo; y en los que R', R", R''' y R'''' se seleccionan preferentemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R", R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

**[0036]** Dos de los sustituyentes en átomos de arilo o anillo de heteroarilo adyacentes pueden formar opcionalmente un anillo de fórmula -T-C(O)-(CRR')<sub>q</sub>-U-, en el que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace simple, y q es un número entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos de arilo o anillo de heteroarilo adyacentes pueden sustituirse opcionalmente con un sustituyente de fórmula -A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-, en el que A y B son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, -S(O)<sub>2</sub>NR'- o un enlace simple, y r es un número entero de 1 a 4. Uno de estos enlaces simples del nuevo anillo así formado puede sustituirse opcionalmente con un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos de arilo o anillo de heteroarilo adyacentes pueden ser sustituidos opcionalmente con un sustituyente de la fórmula -(CRR')<sub>s</sub>-X'-(C''R''')<sub>d</sub>-, en el que s y d son independientemente números enteros de 0 a 3, y X' es -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub>-, o -S(O)<sub>2</sub>NR'-. Los sustituyentes R, R', R" y R''' se seleccionan preferentemente de forma independiente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido.

**[0037]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "heteroátomo" o "heteroátomo en anillo" pretende incluir oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S), fósforo (P) y silicio (Si).

**[0038]** Un "aminoalquilo" tal como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo amino unido covalentemente a un elemento de enlace de alquileo. El grupo amino es -NR'R", en el que R' y R" se seleccionan normalmente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido.

**[0039]** Un "grupo sustituyente", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, significa un grupo seleccionado entre las siguientes fracciones:

**[0040]** (A) -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, oxo, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

**[0041]** (B) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

**[0042]** (i) oxo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

**[0043]** (ii) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo y heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre:

**[0044]** (a) oxo, -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, y

**[0045]** (b) alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo, sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre oxo, -OH, NH<sub>2</sub>, -SH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

10

**[0046]** Un "sustituyente de tamaño limitado" o "grupo sustituyente de tamaño limitado", tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

15

**[0047]** Un "sustituyente menor" o "grupo sustituyente menor", tal como se usa en la presente memoria descriptiva significa un grupo seleccionado entre todos los sustituyentes descritos anteriormente para un "grupo sustituyente", en el que cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub> sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.

20

**[0048]** Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir como sales. Entre los ejemplos de formas de sal aplicables se incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metanosulfonatos, nitratos, maleatos, acetatos, citratos, fumaratos, tartratos (por ejemplo, (+)-tartratos, (-)-tartratos o mezclas de los mismos que incluyen mezclas racémicas, succinatos, benzoatos y sales con aminoácidos como ácido glutámico. Estas sales pueden prepararse mediante procedimientos conocidos para el experto en la materia. También se incluyen sales de adición básica como sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición ácida por contacto de la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado ya sea solo o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición ácida aceptables se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como ácidos orgánicos derivados de sales como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico y galacturónico y similares. Algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición básica o ácida.

25

30

35

40

**[0049]** Las formas neutras de los compuestos se regenera preferentemente por contacto de la sal con una base o ácido y el aislamiento del compuesto original de forma convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas salinas en ciertas propiedades físicas, como solubilidad en disolventes polares.

45

**[0050]** Algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están comprendidas dentro del ámbito de la presente invención. Algunos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes.

50

**[0051]** Algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos o quirales) o dobles enlaces; los enantiómeros, racematos, diastereómeros, tautómeros, isómeros geométricos, formas estereoisométricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)-o (S)- o, como (D)- o (L)- para los aminoácidos. Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva no incluyen aquellos que según se sabe en la técnica son demasiado inestables para ser sintetizados y/o aislados. Los compuestos pueden estar en formas racémicas y ópticamente puras. Pueden prepararse isómeros (R)- y (S)-, o (D)- y (L)-, ópticamente activos, usando sintonos quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva contienen enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y salvo que se indique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan isómeros geométricos E y Z.

55

60

**[0052]** El término "tautómero", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales que existen en equilibrio y que son fáciles de convertir de una forma isomérica a otra.

65

**[0053]** Será evidente para el experto en la materia que algunos compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden existir en formas tautoméricas.

**[0054]** Salvo que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente memoria descriptiva pretenden incluir también todas las formas estereoquímicas de la estructura; es decir, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico. Por tanto, los isómeros estereoquímicos únicos así como las mezclas de enantiómeros y diastereómeros de los presentes compuestos están dentro del ámbito de la invención.

**[0055]** Salvo que se indique lo contrario, las estructuras ilustradas en la presente memoria descriptiva pretenden incluir también compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, se describen compuestos que tienen las presentes estructuras excepto para la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o la sustitución de un carbono por carbono enriquecido con  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ .

**[0056]** Los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, como, tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ).

**[0057]** El término "sales farmacéuticamente aceptables" pretende incluir sales de compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de las fracciones de sustituyentes en particular encontradas en los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición básica poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea sola o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición básica farmacéuticamente aceptables se incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición ácida poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea solo o en un disolvente inerte adecuado. Entre los ejemplos de sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como las sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónico y galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge y col., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Algunos compuestos contienen funcionalidades básicas y ácidas que permiten que los compuestos se conviertan en sales de adición básica o ácida.

**[0058]** Además de formas de sales, en la presente memoria descriptiva se describen compuestos, que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Además, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o un reactivo químico adecuado.

**[0059]** Los términos "un", "una" o "uno", cuando se usa en referencia a un grupo de sustituyentes en la presente memoria descriptiva, significan al menos uno. Por ejemplo, cuando un compuesto es sustituido con "un" alquilo o arilo, el compuesto está sustituido opcionalmente con al menos un alquilo y/o al menos un arilo. Por otra parte, cuando una fracción está sustituida con un sustituyente R, el grupo puede referirse como "sustituido con R". Cuando una fracción está sustituida con R, la fracción está sustituida con al menos un sustituyente R y cada sustituyente R es opcionalmente diferente.

**[0060]** La descripción de los compuestos de la presente invención está limitada por principios de enlaces químicos conocidos para los expertos en la materia. En consecuencia, cuando un grupo puede ser sustituido por uno o más de una serie de sustituyentes, dichas sustituciones se seleccionan de manera que cumplen con los principios de los enlaces químicos y proporcionan compuestos que no son intrínsecamente inestables y/o serían conocidos para el experto en la materia como probablemente inestables en condiciones ambiente, como condiciones fisiológicas acuosas, neutras y otras varias conocidas. Por ejemplo, un heterocicloalquilo o heteroarilo está unido resto de la molécula por medio de un heteroátomo en anillo en conformidad con los principios del enlace químico conocidos para el experto en la materia evitando con ello compuestos intrínsecamente inestables.

**[0061]** Los términos "tratar" o "tratamiento" se refieren a cualquier indicio de éxito en el tratamiento o mejoría de una lesión, patología o dolencia, lo que incluye cualquiera de 13 parámetros objetivos o subjetivos como alivio; remisión; disminución de los síntomas o paso de la lesión, patología o dolencia a un estado más tolerable para el

paciente; ralentización en el ritmo de degeneración o declive; obtención de un punto final de degeneración menos debilitante; mejoría del bienestar físico o mental del paciente. El tratamiento o mejoría de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos; incluyendo los resultados de una exploración física, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. Por ejemplo, algunos procedimientos presentados en la presente memoria descriptiva tratan con éxito el cáncer al reducir la incidencia del cáncer y/o al causar la remisión del cáncer.

**[0062]** Una "cantidad eficaz" es una cantidad suficiente para contribuir al tratamiento, prevención o reducción de un síntoma o síntomas de una enfermedad. Una "cantidad eficaz" puede referirse también como una "cantidad terapéuticamente eficaz". Una "reducción" de un síntoma o síntomas (y los equivalentes gramaticales de esta fase) significa reducción de la gravedad o frecuencia del o de los síntomas, o eliminación del o de los síntomas. Una "cantidad profilácticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad de un fármaco que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto profiláctico pretendido, por ejemplo, prevención o retraso del inicio (o recurrencia) de una enfermedad, o reducción de las probabilidades del inicio (o recurrencia) de una enfermedad o de sus síntomas. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente por administración de una dosis, y puede ocurrir sólo después de la administración de una serie de dosis. Así, puede administrarse una cantidad profilácticamente eficaz en una o más administraciones. Una "cantidad de actividad decreciente", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una cantidad de antagonista requerida para reducir la actividad de una enzima en relación con la ausencia del antagonista. Una "cantidad perturbadora de la función", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a la cantidad de antagonista requerida para perturbar la función de un osteoclasto o leucocito en relación con la ausencia del antagonista.

**[0063]** Tal como se usa en la presente memoria descriptiva, el "antagonista" o "el compuesto de la presente invención" se refiere a un compuesto de la Fórmula (I) tal como se define en la reivindicación 1. En la presente memoria descriptiva se describe también un antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa (por ejemplo, antagonistas de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa, o un antagonista de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa). Un "compuesto de la Fórmula (I)" puede incluir los compuestos de las Fórmulas (I)-(X) según se describe más adelante.

## II. Antagonistas de cinasa

**[0064]** En la presente memoria descriptiva se describen nuevos antagonistas de cinasa. Los antagonistas de cinasa pueden ser un antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa (por ejemplo, un antagonista de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o un antagonista de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa) o un compuesto de la Fórmula (I). Los antagonistas de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de la presente invención son compuestos que contienen una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. Los antagonistas de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de la presente invención son compuestos de pirazolopirimidina sustituidos que contienen una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. En la presente memoria descriptiva se describen también antagonistas de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa que son compuestos de pirrolopirimidina sustituidos que contienen una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

**[0065]** La fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa es un sustituyente que, tras el contacto con una cinasa p110 $\alpha$ , p110 $\beta$ , p110 $\gamma$  o p110 $\delta$ , ocupa el espacio dentro de la bolsa de afinidad correspondiente de PI3-Cinasa. En algunas formas de realización, la fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa desplaza al menos una molécula de agua dentro de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. La fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa puede interactuar también con uno o más aminoácidos que forman parte de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. A continuación se expone una descripción de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa y procedimientos de determinación de si un sustituyente ocupa espacio en la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

**[0066]** Un antagonista de cinasa descrito en la presente memoria descriptiva puede tener la fórmula general:



(I).

En la Fórmula (I), R<sup>1</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R<sup>2</sup> es halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. X es =N- o =C(H)-. R<sup>36</sup> es halógeno, -NR<sup>37</sup>R<sup>38</sup>, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o heteroarilo sustituido o no sustituido. R<sup>37</sup> y R<sup>38</sup> puede ser independientemente hidrógeno, o alquilo no sustituido. R<sup>2</sup> puede ser una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

**[0067]** R<sup>36</sup> puede ser -NH<sub>2</sub>. Así, el antagonista de cinasa puede tener la fórmula:



**(II).**

10

**[0068]** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X pueden definirse anteriormente en la Fórmula (I). Por ejemplo, X puede ser =N-.

**[0069]** En las Fórmulas (I) y (II), R<sup>1</sup> puede ser hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, arilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>. R<sup>2</sup> es halógeno, arilo sustituido con R<sup>4</sup> o heteroarilo sustituido o no sustituido;

**[0070]** R<sup>3</sup> puede ser halógeno, -CN, -OR<sup>5</sup>, -S(O)<sub>n</sub>R<sup>6</sup>, -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, -C(O)R<sup>9</sup>, =N-NH<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>-C(O)R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>-C(O)-OR<sup>13</sup>, -C(O)NR<sup>14</sup>R<sup>15</sup>, -NR<sup>16</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>17</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>18</sup>, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, arilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>. Entonces el símbolo n es un número entero de 0 a 2.

**[0071]** R<sup>4</sup> puede ser halógeno, -CN, -OR<sup>20</sup>, -S(O)<sub>q</sub>R<sup>21</sup>, -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>, -C(O)R<sup>24</sup>, =N-NH<sub>2</sub>, -NR<sup>25</sup>-C(O)R<sup>26</sup>, -NR<sup>27</sup>-C(O)-OR<sup>28</sup>, -C(O)NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, -NR<sup>31</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>32</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>33</sup>, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>34</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>34</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>34</sup>, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>34</sup>, arilo no sustituido o sustituido con R<sup>34</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>34</sup>. El símbolo q representa un número entero de 0 a 2.

**[0072]** R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>, heteroalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>, arilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>35</sup>. R<sup>19</sup>, R<sup>34</sup> y R<sup>35</sup> pueden ser independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

**[0073]** R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, no sustituido heterocicloalquilo, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido. R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup>, R<sup>32</sup> y R<sup>33</sup> pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o heteroalquilo no sustituido.

**[0074]** R<sup>1</sup> puede ser alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup> o arilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>. R<sup>1</sup> puede también ser alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, o cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>. R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>. R<sup>1</sup> puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, o ciclopentilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>. R<sup>1</sup> puede también ser metilo o alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido (por ejemplo, isopropilo, isobutilo, etc.).

**[0075]** R<sup>3</sup> puede ser alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, o arilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>. R<sup>3</sup> puede también ser alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup> o arilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>. R<sup>3</sup> puede ser alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup> o cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>.

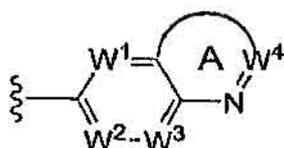
**[0076]** R<sup>19</sup> puede ser alquilo no sustituido o cicloalquilo no sustituido. R<sup>19</sup> puede ser alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

**[0077]** R<sup>2</sup> puede ser arilo sustituido con R<sup>4</sup> o heteroarilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>. R<sup>2</sup> puede ser fenilo

sustituido con R<sup>4</sup>, naftilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, piridinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, piridiminilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, tiofenilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, furanilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, indolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, benzoxadiazolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, benzodioxolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, benzodioxanilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, tianaftanilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, pirrolopiridinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, indazolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, tetrahidronaftalenilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, quinolinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, quinoxalinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, piridopirazinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, quinazolinonilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, cromenonilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, benzoisoxazolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, imidazopiridinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, benzofuranilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, dihidro-  
 10 benzofuranilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, dihidro-benzodioxinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, benzoimidazonilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup> o benzotiofenilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>.

**[0078]** R<sup>2</sup> puede ser fenilo sustituido con R<sup>4</sup>, pirrolopiridinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, quinolinilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, indazolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>, quinolinilindolilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup> o naftilo no sustituido o sustituido con R<sup>4</sup>. R<sup>4</sup> puede ser halógeno, -CN, -OR<sup>20</sup> o -NR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>. R<sup>4</sup> puede ser también simplemente halógeno u -OR<sup>20</sup>.

**[0079]** R<sup>2</sup> puede tener la fórmula:

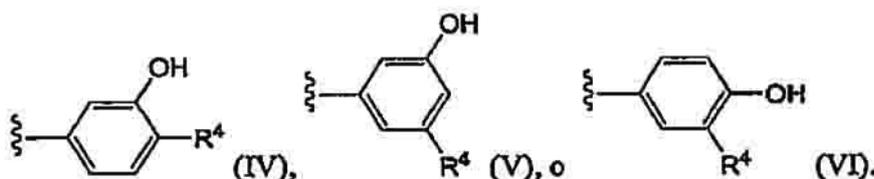


(III).

En la Fórmula (III), W<sup>1</sup>, W<sup>2</sup>, W<sup>3</sup> y W<sup>4</sup> son independientemente =CH-, =CR<sup>4</sup>-, o =N-. Cada R<sup>4</sup> es tal como se define anteriormente en la descripción de las Fórmulas (I) y (II). El anillo A es un heteroarilo sustituido o no sustituido o un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido. El anillo A puede ser un heterocicloalquilo de 6 a 7 miembros o un  
 25 heteroarilo de 6 a 7 miembros. Así, el anillo A puede ser un anillo de 6 ó 7 miembros parcial o totalmente no saturado.

**[0080]** R<sup>20</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido. R<sup>20</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido. R<sup>20</sup> puede ser también simplemente hidrógeno o metilo.

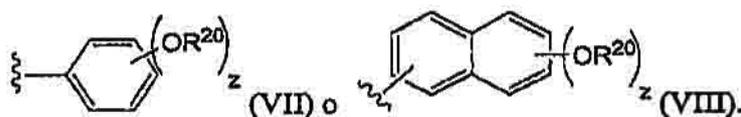
**[0081]** R<sup>2</sup> puede tener la fórmula:



En las Fórmulas (IV), (V) y (VI), R<sup>4</sup> está ausente o es halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido u -OR<sup>20</sup>. El halógeno puede ser F, Cl o Br. En algunas formas de realización, el halógeno es F o Cl. En otras formas de realización, el halógeno es F. R<sup>20</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido.

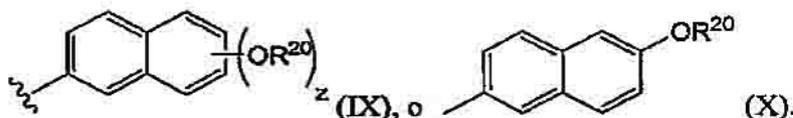
**[0082]** R<sup>2</sup> puede ser 6-hidroxinaftilo, 7-azaindol no sustituido, indolilo no sustituido, indazolilo no sustituido o quinolinilo no sustituido.

**[0083]** R<sup>2</sup> puede tener la fórmula:



En las Fórmulas (VII) y (VIII), R<sup>20</sup> es tal como se define anteriormente. Se observa que, de acuerdo con la descripción de R<sup>20</sup> anterior, cada R<sup>20</sup> es opcionalmente diferente. El símbolo z es un número entero de 1 a 5 (por ejemplo, 1 ó 2). R<sup>20</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> no sustituido (por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> como metilo o etilo).

**[0084]** R<sup>2</sup> puede tener la fórmula:



En las Fórmulas (IX) y (X), anteriores,  $R^{20}$  es tal como se define anteriormente, por ejemplo, en la descripción de las Fórmulas (I), (II), (VI) y (VII) anteriores.

5

**[0085]** Cada grupo sustituido descrito anteriormente para los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva está sustituido con al menos un grupo sustituyente. Más específicamente, cada alquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, cicloalquilo sustituido, heterocicloalquilo sustituido, arilo sustituido, heteroarilo sustituido, aril( $C_1$ - $C_6$ )alquilo y heteroaril( $C_1$ - $C_6$ )alquilo descritos anteriormente pueden estar sustituidos con al menos un grupo sustituyente. Opcionalmente, al menos uno o la totalidad de estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente de tamaño limitado. Alternativamente, al menos uno o la totalidad de estos grupos están sustituidos con al menos un grupo sustituyente menor.

**[0086]** En los compuestos descritos anteriormente, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 20 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo  $C_4$ - $C_8$  sustituido o no sustituido, cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 4 a 8 miembros sustituido o no sustituido.

**[0087]** Alternativamente, cada alquilo sustituido o no sustituido es un alquilo  $C_1$ - $C_8$  sustituido o no sustituido, cada heteroalquilo sustituido o no sustituido es un heteroalquilo de 2 a 8 miembros sustituido o no sustituido, cada cicloalquilo sustituido o no sustituido es un cicloalquilo  $C_5$ - $C_7$  sustituido o no sustituido, y cada heterocicloalquilo sustituido o no sustituido es un heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros sustituido o no sustituido.

**[0088]** Los compuestos de la Fórmula (I) tal como se describe en la presente memoria descriptiva incluyen cualquiera o la totalidad de los compuestos enumerados en la Tabla 1 mostrada más adelante.

### III. La bolsa de afinidad de PI3-Cinasa

**[0089]** El término "bolsa de afinidad de PI3-Cinasa", tal como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a una cavidad dentro de  $p110\alpha$ ,  $p100\beta$ ,  $p110\gamma$  y  $p110\delta$  que corresponde a la región sombreada en tono claro mostrada en las fig. 2A, 2C y 2D marcada como "bolsa de afinidad". Las fig. 2A, 2C y 2D ilustran un modelo informático de la estructura cristalina de  $p110\gamma$ . En  $p110\gamma$ , la superficie de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa está unida, al menos en parte, por la cadena lateral de K833, D964, I879 y D841 (numeración  $p110\gamma$ , véase fig. 8). La superficie de la cavidad correspondiente en  $p110\delta$  está unida, al menos en parte, por la cadena lateral de K779, D911, I825 y D787 (numeración  $p110\delta$ , véase fig. 7). La cavidad correspondiente en  $p110\alpha$  está unida, al menos en parte, por las cadenas laterales de K802, D933, I848 y D810 (numeración  $p110\alpha$ , véase fig. 9). La cavidad correspondiente en  $p110\beta$  está unida, al menos en parte, por las cadenas laterales de K805, D937, I851 y D813 (numeración  $p110\beta$ , véase fig. 10). El ATP no accede a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

40

**[0090]** La bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de  $p110\delta$  puede referirse en la presente memoria descriptiva como la bolsa de afinidad de  $p110\delta$ . Análogamente, la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de  $p110\gamma$  puede referirse en la presente memoria descriptiva como la bolsa de afinidad  $p110\gamma$ . La bolsa de afinidad de PI3-Cinasa incluye lisina 779, que, según los modelos informáticos, forma un enlace de hidrógeno con el nitrógeno de la piridina de PIK-90 y el oxígeno del fenol de PI 103 (fig. 2D), siendo los dos inhibidores de  $p110\delta$ . Se realizan cálculos de reducción al mínimo para optimizar la energía de enlace. Usando estas técnicas, un experto en la materia puede determinar fácilmente si el antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de búsqueda incluye una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa que ocupa espacio dentro de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

**[0091]** El antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de búsqueda se analiza para determinar si se forma al menos un enlace (por ejemplo, un enlace de hidrógeno) entre el antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa de búsqueda y un aminoácido que forma parte de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. Usando una técnica de modelización informática según se describe anteriormente, se determina la distancia entre uno o más aminoácidos que forman parte de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa y un punto de contacto potencial en la fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa. Basándose en esta distancia, un experto en la materia puede determinar si se forma al menos un enlace entre uno o más aminoácidos que forman parte de la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa y una fracción de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

55

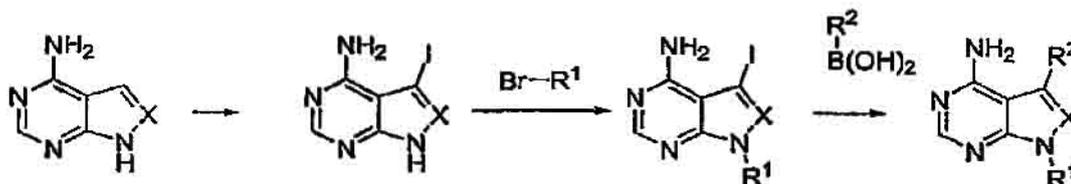
### V. Síntesis generales

60

**[0092]** Los compuestos de la invención se sintetizan mediante una combinación apropiada de procedimientos

de síntesis generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de los compuestos de la invención son fácilmente evidentes y accesibles para los expertos en la materia. La exposición mostrada a continuación se ofrece para ilustrar algunos de los diversos procedimientos disponibles para su uso en el ensamblaje de los compuestos de la invención. Sin embargo, la exposición no pretende definir el ámbito de las reacciones o las secuencias de reacción que son útiles para preparar los compuestos de la presente invención.

Esquema I



10

**[0093]** En el Esquema I anterior, se realiza la yodación de la pirazolo- o pirrolo-pirimidina usando un reactivo de yodación apropiado, como n-yodo-succinamida. La elaboración de la posición 1 puede realizarse por medio de desplazamiento con halógeno de un sustituyente bromado (por ejemplo, un alquilbromuro sustituido o no sustituido). A continuación se usa acoplamiento catalizado por paladio entre ácido organoborónico y el haluro de yodo (es decir, acoplamiento de Suzuki), para elaborar la posición 3. Los recientes desarrollos en catalizadores y procedimientos han ensanchado enormemente las posibles aplicaciones del acoplamiento de Suzuki, de manera que el ámbito de los compañeros de reacción no está restringido a los arilos. Pueden usarse trifluoroboratos de potasio y organoboranos o ésteres de boronato en lugar de ácidos borónicos. También pueden usarse algunos pseudohaluros (por ejemplo, triflatos) como compañeros de acoplamiento. Puede encontrarse información adicional relativa al acoplamiento de Suzuki, por ejemplo, en Kudo y col., *Angew. Chem. Int. Ed.* 45: 1282-1284 (2006); Kirchhoff y col., *J. Am. Chem. Soc.*, 124: 13662-13663 (2002); Wu y col., *J. Org. Chem.*, 68: 670-673 (2003); y Molander y col., *J. Org. Chem.*, 67: 8424-8429 (2002).

## VI. Procedimientos

25

**[0094]** En la presente memoria descriptiva se describen procedimientos de reducción de la actividad catalítica de una PI3-Cinasa (por ejemplo, una cinasa p110 $\alpha$ ). El procedimiento incluye la etapa de puesta en contacto de la PI3-cinasa con una cantidad de actividad decreciente de un compuesto tal como se describe en la presente memoria descriptiva (es decir, un antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o el compuesto de la Fórmula (I)).

30 En algunas formas de realización, el antagonista es capaz de reducir la actividad catalítica de una tirosincinasa. Por ejemplo, el antagonista es un antagonista de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o un antagonista de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

**[0095]** El antagonista puede ser específico para p110 $\alpha$  con respecto a la acción de antagonista frente a p110 $\delta$ , p110 $\beta$  y/o p110 $\gamma$ . El CI50 para p110 $\alpha$  puede ser al menos 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 ó 1.000 veces menor que el CI50 frente a p110 $\delta$ , p110 $\beta$  y/o p110 $\gamma$ . El CI50 del antagonista frente a p110 $\alpha$  puede ser menor que 100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,5  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM o 1 pM.

40 **[0096]** El antagonista puede ser específico para p110 $\alpha$  con respecto a la acción de antagonista frente a tirosincinasa receptora de insulina. El CI50 para p110 $\alpha$  puede ser al menos 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500 o 1.000 veces menor que el CI50 frente a tirosincinasa receptora de insulina. El CI50 del antagonista frente a p110 $\alpha$  puede ser menor que 100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,5  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM o 1 pM.

45

**[0097]** El antagonista puede reducir, o ser capaz de reducir, la actividad catalítica de una tirosincinasa. El CI50 del antagonista frente a la tirosincinasa puede ser menor que 100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 0,5  $\mu$ M, 0,1  $\mu$ M, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM, o 1 pM. Algunas tirosincinasas incluyen, por ejemplo, proteincinasa dependiente de ADN (número de acceso de proteínas pubmed (PLAN) AAA779184), tirosincinasa Abl (CAA52387), Bcr-Abl, cinasa de células hematopoyéticas (PPAN CA119695), Src (PPAN CAA24495), receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular (PPAN ABB82619), receptor 2 de factor de crecimiento endotelial vascular (PPAN ABB82619), receptor de factor de crecimiento epidérmico (PPAN AG43241), receptor B4 EPH (PPAN EAL23820), receptor de factor de células madre (PPAN AAF22141), receptor de tirosina-proteincinasa TIE-2 (PPAN Q02858), tirosincinasa 3 relacionada con fms (PPAN NP\_004110), receptor alfa de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PPAN NP\_990080), RET (PPAN CAA73131) y mutantes funcionales de los mismos. En algunas formas de realización, la tirosincinasa es Abl, Bcr-Abl, EGFR o Flt-3.

50

55

**[0098]** El antagonista puede reducir o ser capaz de reducir, la actividad catalítica de mTOR (PPAN AA117167). El CI50 del antagonista frente a mTOR puede ser menor que 100  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 10

μM, 5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,1 μM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM o 1 pM.

5 **[0099]** El antagonista puede reducir o ser capaz de reducir, la actividad catalítica de mTOR y p110α en un CI50 inferior a 100 μM, 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,1 μM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM o 1 pM. El antagonista puede reducir o ser capaz de reducir, la actividad catalítica de una tirosincinasa y p110α a un CI50 inferior a 100 μM, 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,1 μM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM o 1 pM. El antagonista puede reducir o ser capaz de reducir, la actividad catalítica de a tirosincinasa, mTOR y p110α a un CI50 inferior a 100 μM, 50 μM, 40 μM, 30 μM, 20 μM, 10 μM, 5 μM, 1 μM, 0,5 μM, 0,1 μM, 50 nM, 10 nM, 1 nM, 0,5 nM, 0,1 nM, 50 pM, 10 pM o 1 pM.

10

**[0100]** En la presente memoria descriptiva se describe también un procedimiento de tratamiento de una enfermedad o dolencia mediada por la actividad de PI3-cinasa, la actividad de PI3-cinasa y la actividad de tirosincinasa, la actividad de PI3-cinasa y la actividad de mTOR, o la actividad de PI3-cinasa, la actividad de mTOR y la actividad de tirosincinasa en un sujeto necesitado de dicho tratamiento. El procedimiento incluye la administración al sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista. El antagonista es un antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o el compuesto de la Fórmula (I). En algunas formas de realización el antagonista es un antagonista de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o un antagonista de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

20 **[0101]** La enfermedad puede también ser un trastorno de la resorción ósea, leucemia mielógena crónica, inflamación anómala, enfermedad autoinmunitaria, trombosis o asma. La enfermedad puede también ser un tipo de cáncer o metástasis cancerosa, que incluye, por ejemplo, leucemia, carcinomas y sarcomas, como cáncer de cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, hígado, riñón, pulmón, carcinoma broncopulmonar no microcítico, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y meduloblastoma. Entre los ejemplos  
25 adicionales se incluyen enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer ovárico, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulinooma pancreático maligno, tumor carcinoide maligno, cáncer de la vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer tiroideo, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del aparato genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer corticosuprarrenal, neoplasias del páncreas  
30 endocrino y exocrino, y cáncer de próstata. En algunas formas de realización, la enfermedad se selecciona entre cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o carcinoma broncopulmonar microcítico.

35 **[0102]** En la presente memoria descriptiva se describen también procedimientos de perturbación de la función de un leucocito o de perturbación de la función de un osteoclasto. El procedimiento incluye la puesta en contacto del leucocito o el osteoclasto con una cantidad perturbadora de la función del antagonista. El antagonista es un antagonista de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o el compuesto de la Fórmula (I). El antagonista puede ser un antagonista de pirazolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa o un antagonista de pirrolopirimidina de unión a la bolsa de afinidad de PI3-Cinasa.

40

## VII. Formulaciones farmacéuticas

**[0103]** En la presente memoria descriptiva se describe también una composición farmacéutica que incluye un antagonista en mezcla con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Un experto en la materia reconocerá que las  
45 composiciones farmacéuticas incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los antagonistas de PI3-cinasa descritos anteriormente.

**[0104]** En aplicaciones terapéuticas y/o diagnósticas, los compuestos de la invención pueden formularse para una diversidad de modos de administración, que incluyen administración sistémica y tópica o localizada. Las  
50 técnicas y las formulaciones pueden encontrarse generalmente en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

**[0105]** Los compuestos según la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosis. Por ejemplo, en el  
55 tratamiento de humanos adultos, las dosis de 0,01 a 1.000 mg, de 0,5 a 100 mg, de 1 a 50 mg al día y de 5 a 40 mg al día son ejemplos de dosis que pueden usarse. Una dosis más preferible es de 10 a 30 mg al día. La dosis exacta dependerá de la vía de administración, la forma en la que se administra el compuesto, el sujeto que recibirá el tratamiento, el peso corporal del sujeto que recibirá tratamiento y la preferencia y la experiencia del médico responsable.

60 **[0106]** Las sales farmacéuticamente aceptables son generalmente bien conocidas para el experto en la materia y pueden incluir, a modo de ejemplo pero sin limitación, acetato, bencenosulfonato, besilato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, carnisilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, mucato, napsilato,  
65 nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato,

succinato, sulfato, tannato, tartrato o teocato. Otras sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, acetato, benzoato, bromuro, carbonato, citrato, gluconato, bromhidrato, clorhidrato, maleato, mesilato, napsilato, pamoato (embonato), fosfato, salicilato, succinato, sulfato o tartrato.

**[0107]** Dependiendo de las dolencias específicas que se someterán a tratamiento, dichos agentes pueden formularse en formas de dosificación líquidas o sólidas y administrarse de forma sistémica o local. Los agentes pueden suministrarse, por ejemplo, en una forma de liberación lenta o sostenida como conoce el experto en la materia. Las técnicas para la formulación y administración pueden encontrarse en Remington: The Science and Practice of Pharmacy (20ª ed.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Las vías adecuadas pueden incluir administración oral, bucal, por nebulizador de inhalación, sublingual, rectal, transdérmica, vaginal, transmucosa, nasal o intestinal; suministro parenteral, que incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directas, intravenosas, intraarticulares, intraesternales, intrasinoviales, intrahepáticas, intralesionales, intracraneales, intraperitoneales, intranasales o intraoculares u otros modos de suministro.

**[0108]** Para la inyección, los agentes de la invención pueden formularse y diluirse en soluciones acuosas, tal como en tampones fisiológicamente compatibles como solución de Hank, solución de Ringer o tampón de suero salino fisiológico. Para dicha administración transmucosa, se usan en la formulación agentes de penetración apropiados para la barrera que debe permearse. Dichos agentes de penetración son generalmente conocidos en la técnica.

**[0109]** El uso de vehículos inertes farmacéuticamente aceptables para formular los compuestos en la presente memoria descriptiva desvelados para la práctica de la invención en dosis adecuadas para administración sistémica está dentro del ámbito de la invención. Con la elección apropiada del vehículo y la práctica de fabricación adecuada, las composiciones de la presente invención, en particular, las formuladas como soluciones, pueden administrarse parenteralmente, por ejemplo, por inyección intravenosa. Los compuestos pueden formularse fácilmente usando vehículos farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica en dosis adecuadas para administración oral. Dichos vehículos permiten formular los compuestos de la invención en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, líquidos, geles, siropes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para ingestión oral por un sujeto (por ejemplo, paciente) que recibirá tratamiento.

**[0110]** Para suministro nasal o de inhalación, los agentes de la invención también pueden formularse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la materia, y pueden incluir, por ejemplo, pero sin limitarse a, ejemplos de sustancias de solubilización, dilución o dispersión como suero salino, conservantes, como alcohol bencílico, promotores de absorción y fluorocarbonos.

**[0111]** Entre las composiciones farmacéuticas adecuadas para su uso en la presente invención se incluyen composiciones en las que los ingredientes activos están contenidos en una cantidad eficaz para conseguir su finalidad pretendida. La determinación de las cantidades eficaces está claramente dentro de las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria descriptiva.

**[0112]** Además de los ingredientes activos, estas composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y adyuvantes que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones formuladas para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, grageas, cápsulas o soluciones.

**[0113]** Las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, opcionalmente pulverizando una mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir adyuvantes adecuados, si se desea, para obtener núcleos comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados son, en particular, cargas como azúcares, que incluyen lactosa, sacarosa, manitol o sorbitol; preparaciones de celulosa como, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, goma de tragacanto, celulosa de metilo, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa (CMC) sódica y/o polivinilpirrolidona (PVP: povidona). Si se desea, pueden añadirse agentes de desintegración, como polivinilpirrolidona reticulada, agar o ácido alginico o una sal del mismo como alginato de sodio.

**[0114]** Los núcleos de grageas se proporcionan con recubrimientos adecuados. Para este fin, pueden usarse soluciones de azúcares concentrados, que opcionalmente pueden contener goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol (PEG) y/o dióxido de titanio, soluciones de lacas y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Pueden añadirse colorantes o pigmentos a los recubrimientos de grageas o comprimidos para identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis del compuesto activo.

**[0115]** Las preparaciones farmacéuticas que pueden usarse oralmente incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina, y un plastificante, como glicerol o sorbitol. Las

cápsulas duras pueden contener los ingredientes activos en mezcla con carga como lactosa, aglutinantes como almidones y/o lubricantes como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizantes. En cápsulas blandas, los compuestos activos pueden estar disueltos o en suspensión en líquidos adecuados, como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles (PEG) líquidos. Además, pueden añadirse estabilizantes.

5

**[0116]** Dependiendo de la dolencia, o estado de enfermedad, en particular, que debe ser tratado o prevenido, conjuntamente con los inhibidores de la presente invención pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, que normalmente se administran para tratar o prevenir esa dolencia. Por ejemplo, pueden combinarse agentes quimioterapéuticos u otros agentes antiproliferativos con los inhibidores de la presente invención para tratar enfermedades proliferativas y cáncer. Entre los ejemplos de agentes quimioterapéuticos conocidos se incluyen, pero no se limitan a, adriamicina, dexametasona, vincristina, ciclofosfamida, fluorouracilo, topotecán, taxol, interferones y derivados de platino.

10

**[0117]** Otros ejemplos de agentes inhibidores de la presente invención pueden combinarse también para incluir, sin limitación, agentes antiinflamatorios como corticosteroides, bloqueantes TNF, RA IL-1, azatioprina, ciclofosfamida y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores MAO, interferones, anti-convulsivos, bloqueantes de canal iónico, riluzol y agentes antiparkinsonianos; agentes para tratar enfermedad cardiovascular como beta-bloqueantes, inhibidores ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes del canal del calcio y estatinas; agentes para tratar enfermedad hepática como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos de la sangre como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores del crecimiento; agentes para tratar la diabetes como insulina, análogos de la insulina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, biguanidas y sensibilizadores de insulina; y agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia como gammaglobulina.

20

**[0118]** Estos agentes adicionales pueden administrarse por separado, como parte de un régimen de dosificación múltiple, a partir de la composición. Alternativamente, estos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados conjuntamente con el inhibidor en una única composición.

### 30 VIII. Ejemplos

**[0119]** Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar ciertas formas de realización de la invención.

**[0120]** Procedimientos generales. Todos los productos químicos, reactivos y disolventes usados se adquirieron comercialmente y se usaron tal como se recibieron. dH<sub>2</sub>O se refiere a agua desionizada. La evaporación de disolventes se realizó en un evaporador rotatorio a presión reducida. Los compuestos se purificaron por Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC) eluyendo con dH<sub>2</sub>O-MeCN-ácido trifluoroacético, 50:50:0,1, salvo que se indique lo contrario. El análisis de los productos se realizó en un Espectrómetro de Masas de Cromatografía Líquida (LCMS) usando MeCN-ácido fórmico al 0,1% (proporciones variables) como eluyente.

40

#### A. Procedimientos de reacción seleccionados.

**[0121]** Síntesis de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA18**). Una solución de 250 ml de formamida y 3-amino-4-pirazolcarbonitrilo (25 g, 0,231 mol) se calentó a 180°C durante toda la noche en una atmósfera de argón. Se enfrió la reacción y se añadieron 400 ml de dH<sub>2</sub>O. Se filtró el sólido resultante y se deslavó con dH<sub>2</sub>O fría. Se recogió el precipitado sólido blanco y se secó al vacío durante toda la noche para producir BA18 (39 g, rendimiento del 100%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 136,1, encontrado 136,1.

45

**[0122]** Síntesis de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA19**). Una solución de 3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10 g, 0,074 mol) y n-yodo-succinamida (25 g, 0,111 mol) en DMF (80 ml) se calentó a 80°C durante toda la noche en una atmósfera de argón. Se filtró el sólido resultante y se deslavó con EtOH frío. Se secó el producto al vacío durante toda la noche para producir BA19 (24 g, rendimiento del 100%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 262,0, encontrado 262,0.

50

**[0123]** Síntesis de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA12**). Una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2 g, 0,0077 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 g, 0,031 mol) en DMF (50 ml) se llevó a 80°C en una atmósfera de argón. Se añadió bromuro de isopropilo (1,0 g, 0,0084 mol) con una jeringa. Se sometió a reflujo la reacción en atmósfera de argón durante 2 horas. Se eliminó el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido por filtración. Se eliminó el disolvente parcialmente al vacío. Se añadió citrato de sodio (50 ml) y se extrajo la reacción con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95] para producir BA12 (1,68 g, rendimiento del 72%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 304,0, encontrado 304,1.

60

**[0124]** Acoplamiento de Suzuki general. Preparación de productos finales (véase Tabla 1 para nombres y estructuras de productos finales).

65

**[0125]** Se disolvió 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol, 1 equivalente)

en DME (12 ml). Se disolvió ácido borónico (1,1 equivalente) en EtOH (3,3 ml) y se añadió a la mezcla de reacción. Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,026 mmol, 0,2 equivalentes) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) a la mezcla de reacción y se calentó a 80°C en argón y se sometió a reflujo durante 8 horas. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas y se eliminó el disolvente. Se disolvió el sólido (o aceite) resultante en dH<sub>2</sub>O-MeCN-ácido trifluoroacético, 50:50:0,1 y se purificó por HPLC. El producto purificado (rendimientos variables) fue confirmado por LCMS.

**[0126]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida (**BA14**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido bencenosulfonamida-4-borónico (23 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA14 (2,2 mg, rendimiento del 10%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 333,1, encontrado 333,1.

**[0127]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA15**). Se añadió una solución de 2 metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (19 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA15 (4,3 mg, rendimiento del 20%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 300,1, encontrado 300,2.

**[0128]** Síntesis de 6-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)naftalen-2-ol (**BA17**). Se añadió una solución de ácido 6-hidroxinaftalen-2-il-2-borónico (15 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA15 (4,8 mg, rendimiento del 23%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 320,1, encontrado 320,1.

**[0129]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (**BA20**). Se añadió una solución de ácido 4-N-Boc-amino-3-metoxi-bencenoborónico (48 mg, 0,18 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,18 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA20. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 399,2, encontrado 399,1.

**[0130]** Síntesis de 3-(4-amino-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA20d**). Una solución de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (BA20) (20 mg, 0,05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O (45:45:5:5) (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) hasta que la reacción era alcalina. Se extrajo la reacción con H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA20d.

**[0131]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridina-2-carbonitrilo (**BA21**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido 2-cianopiridina 5-borónico (18 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA21 (2,5 mg, rendimiento del 14%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 280,1, encontrado 280,1.

**[0132]** Síntesis de 3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Se añadió una solución de ácido (3-benciloxi-5-fluorofenil)borónico (29 mg, 5,80 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA22 (15,6 mg, rendimiento del 60%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 378,1, encontrado 378,0.

**[0133]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol (**BA22**). Una solución de -(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (15 mg, 0,04 mmol) en MeOH (0,9 ml) se lavó con argón. Se añadió con cuidado Pd sobre carbón activado (10 ml) mientras se mantenía la reacción en una atmósfera de argón. Se lavó la reacción con gas H<sub>2</sub> y se dejó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante toda la noche a

temperatura ambiente. Se filtró la reacción a través de celita y se deslavó con MeOH para producir BA22 (15 mg, rendimiento del 100%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 288,1, encontrado 288,1.

5 **[0134]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA23**). Se añadió una solución de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (24 mg, 0,13 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA23 (13,1 mg, 10 rendimiento del 60%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 314,0, encontrado 314,1.

15 **[0135]** Síntesis de (3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanol (**BA26**). Se añadió una solución de ácido (3-hidroximetilfenil)borónico (24 mg, 0,13 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA26 (8,4 mg, rendimiento del 42%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 283,1, encontrado 284,2.

20 **[0136]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4,5-dihidrotiazol-2-il)benzamida (**BA30**). Se añadió una solución de ácido [3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil]borónico (19 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y 25 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA30 (17,8 mg, rendimiento del 67%).

30 **[0137]** Síntesis de 1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)etanona (**BA31**). Se añadió una solución de ácido 4-acetilfenilborónico (12,7 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA31 (12,9 mg, 35 rendimiento del 62%).

40 **[0138]** Síntesis de (3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanol (**BA32**). Se añadió una solución de ácido (4-aminocarbonil-3-clorofenil)borónico (16 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA32 (9,7 mg, 45 rendimiento del 42%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 331,1, encontrado 331,1.

50 **[0139]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-metilfufen-2-carbaldehído (**BA34**). Se añadió una solución de ácido 5-formil-3-metilfufen-2-borónico (26 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA34 (14,7 mg, rendimiento del 38%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 302,1, encontrado 302,0.

55 **[0140]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-3-carbaldehído (**BA35**). Se añadió una solución de ácido 4-formilfuran-2-borónico (20 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA35 (13,5 mg, 60 rendimiento del 39%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 272,1, encontrado 272,1.

60 **[0141]** Síntesis de N-[3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-metanosulfonamida (**BA38**). Se añadió una solución de ácido 3-metanosulfonilaminofenilborónico (32 mg, 0,15 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron 65 las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA38 (24,3 mg, rendimiento del 54%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 347,1, encontrado 347,0.

- [0142]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzoniitrilo (**BA39**). Se añadió una solución de ácido 3-cianofenilborónico (23 mg, 0,15 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA39 (14,9 mg, rendimiento del 41%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 279,1, encontrado 279,0.
- 10 **[0143]** Síntesis de N-[4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-metanosulfonamida (**BA40**). Se añadió una solución de ácido 4-metanosulfonilaminofenilborónico (24 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA40  
15 (0,9 mg, rendimiento del 3%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 347,1, encontrado 347,0.
- [0144]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida (**BA41**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido bencenosulfonamida-3-borónico (31 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA41 (9,2 mg, rendimiento del 28%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 333,1, encontrado 333,0.  
20
- [0145]** Síntesis de 2-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[b]tiofen-5-carbaldehído (**BA42**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido 5-formilbenzo[b]tiofen-2-borónico (31 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA42 (15,2 mg, rendimiento del 45%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 338,1, encontrado 338,0.  
25
- [0146]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído (**BA43**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido N-Boc-3-formil-5-indolborónico (40 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). El TFA de la purificación hidrolizó el Boc para producir BA43. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 321,1, encontrado 321,0.  
30
- [0147]** Síntesis de 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA44**). Se añadió una solución de ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-borónico (18 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA44. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 296,1, encontrado 296,1.  
35
- [0148]** Síntesis de 2-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetoniitrilo (**BA45**). Se añadió una solución de ácido (4-cianometilfenil)borónico (18 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA45. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 293,1, encontrado 293,1.  
40
- [0149]** Síntesis de 2-(3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetoniitrilo (**BA46**). Se añadió una solución de ácido (3-cianometilfenil)borónico (18 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA45. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 293,1, encontrado 293,1.  
45
- [0150]** Síntesis de 1-isopropil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA48**). Se añadió una  
50

solución de ácido (4-metoxifenilborónico (17 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA48 (4,5 mg, rendimiento del 16%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 284,1, encontrado 284,1.

**[0151]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA49**). Se añadió una solución de ácido 3-metoxifenilborónico (17 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA49. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 284,1, encontrado 284,0.

**[0152]** Síntesis de 1-isopropil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA52**). Se añadió una solución de ácido 3-piridinilborónico (15 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,015 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA52. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 255,1, encontrado 255,0.

**[0153]** Síntesis de 1-isopropil-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA53**). Se añadió una solución de ácido 5-pirimidinilborónico (15 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,015 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA53. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 256,1, encontrado 256,1.

**[0154]** Síntesis de 3-(2,3-dihidrobencob[1,4]dioxin-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA54**). Se añadió una solución de ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (26 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA54 (6 mg, rendimiento del 15%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 312,1, encontrado 312,0.

**[0155]** Síntesis de 1-(3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)etanona (**BA55**). Se añadió una solución de ácido 3-acetilfenilborónico (23 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA55 (7 mg, rendimiento del 18%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 296,1, encontrado 296,1.

**[0156]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenol (**BA56**). Se añadió una solución de ácido 4-hidroxifenilborónico (30 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA56 (12 mg, rendimiento del 32%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 270,1, encontrado 270,1.

**[0157]** Síntesis de inhibidores duales de PI3-K/tirosincinasa

**[0158]** Síntesis de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA18**). Se calentó una solución de 250 ml de formamida y 3-amino-4-pirazolcarbonitrilo (25 g, 0,231 mol) a 180°C durante toda la noche en una atmósfera de argón. Se enfrió la reacción y se añadieron 400 ml de dH<sub>2</sub>O. Se filtró el sólido resultante y se deslavó con dH<sub>2</sub>O fría. Se recogió el precipitado sólido blanco y se secó al vacío durante toda la noche para producir BA18 (39 g, rendimiento del 100%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 136,1, encontrado 136,1.

**[0159]** Síntesis de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA19**). Se calentó una solución de 3H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10 g, 0,074 mol) y n-yodo-succinamida (25 g, 0,111 mol) en DMF (80 ml) a 80°C durante toda la noche en una atmósfera de argón. Se filtró el sólido resultante y se deslavó con EtOH frío. Se secó el

producto al vacío durante toda la noche para producir BA19 (24 g, rendimiento del 100%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 262,0, encontrado 262,0

5 **[0160]** Síntesis de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA12**). Una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2 g, 0,0077 mol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,2 g, 0,031 mol) en DMF (50 ml) se llevó a 80°C en una atmósfera de argón. Se añadió bromuro de isopropilo (1,0 g, 0,0084 mol) con una jeringa. Se sometió a reflujo la reacción en atmósfera de argón durante 2 horas. Se eliminó el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido por filtración. Se eliminó el disolvente parcialmente al vacío. Se añadió citrato de sodio (50 ml) y se extrajo la reacción con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95] para producir BA12 (1,68 g, rendimiento del 72%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 304,0, encontrado 304,1.

15 **[0161]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida (**BA14**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido bencenosulfonamida-4-borónico (23 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA14 (2,2 mg, rendimiento del 10%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 333,1, encontrado 333,1.

20 **[0162]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3-metoxi-4-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA15**). Se añadió una solución de 2 metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (19 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA15 (4,3 mg, rendimiento del 20%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 300,1, encontrado 300,2.

30 **[0163]** Síntesis de 6-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)naftalen-2-ol (**BA17**). Se añadió una solución de ácido 6-hidroxinaftalen-2-il-2-borónico (15 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA17 (4,8 mg, rendimiento del 23%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 320,1, encontrado 320,1.

35 **[0164]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (**BA20**). Se añadió una solución de ácido 4,4-N-Boc-amino-3-metoxi-bencenoborónico (48 mg, 0,18 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,18 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (40 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA20. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 399,2, encontrado 399,1.

45 **[0165]** Síntesis de 3-(4-amino-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA20d**). Se añadió una solución de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (BA20) (20 mg, 0,05 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TFA, S(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O (45:45:5:5) (1 ml) agitada a temperatura ambiente durante 15 minutos. NaHCO<sub>3</sub> (2 ml) hasta que la reacción era alcalina. Se extrajo la reacción con H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA20d.

50 **[0166]** Síntesis de 2-amino-5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenol (**BA20dd**). Se disolvió BA20 (4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo (7 mg, 0,018 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 ml) y se agitó en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadió BBr<sub>3</sub> (0,500 ml) lentamente con una jeringa. Se agitó la mezcla de reacción durante toda la noche, en argón a temperatura ambiente. 55 Se eliminó BBr<sub>3</sub> al vacío y se purificó el sólido residual por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA20dd.

60 **[0167]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridina-2-carbonitrilo (**BA21**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido 2-cianopiridina 5-borónico (18 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA21 (2,5 mg, rendimiento del 14%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 280,1, encontrado 280,1.

65 **[0168]** Síntesis de 3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina. Se añadió

una solución de ácido (3-benciloxi-5-fluorofenil)borónico (29 mg, 5,80 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA22 (15,6 mg, rendimiento del 60%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 378,1, encontrado 378,0.

**[0169]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-fluorofenol (**BA22**). Una solución de (3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (15 mg, 0,04 mmol) en MeOH (0,9 ml) se lavó con argón. Se añadió con cuidado Pd sobre carbón activado (10 ml) mientras se mantenía la reacción en una atmósfera de argón. Se lavó la reacción con gas H<sub>2</sub> y se dejó en atmósfera de H<sub>2</sub> durante toda la noche a temperatura ambiente. Se filtró la reacción a través de celita y se deslavó con MeOH para producir BA22 (15 mg, rendimiento del 100%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 288,1, encontrado 288,1.

**[0170]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA23**). Se añadió una solución de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (24 mg, 0,13 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA23 (13,1 mg, rendimiento del 60%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 314,0, encontrado 314,1.

**[0171]** Síntesis de 2-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-(benciloxi)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (**BA24**). Se añadió una solución de ácido 5-benciloxi-1-BOC-indol-2-borónico (303 mg, 0,83 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,33 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [EtOAc-hexanos, 5:95] para producir BA24. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 499,2, encontrado 499,2.

**[0172]** Síntesis de 2-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-5-ol (**BA24dd**). Se disolvió BA24 (3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 30 mg, 0,10 mmol) en una solución de ácido fórmico (4,5 ml, 10 equivalentes) y HCl (0,45 ml, 1 equivalente). Se calentó la reacción y se agitó durante una hora en una atmósfera de argón. A continuación la reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O: TFA al 0,1%) para producir BA24dd. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 309,1, encontrado 309,1.

**[0173]** Síntesis de (3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanol (**BA26**). Se añadió una solución de ácido (3-hidroximetilfenil)borónico (24 mg, 0,13 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA26 (8,4 mg, rendimiento del 42%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 283,1, encontrado 284,2.

**[0174]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-(4,5-dihidrotiazol-2-il)benzamida (**BA30**). Se añadió una solución de ácido [3-((4,5-dihidrotiazol-2-il)carbamoil)fenil]borónico (19 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA30 (17,8 mg, rendimiento del 67%).

**[0175]** Síntesis de 1-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)etanona (**BA31**). Se añadió una solución de ácido 4-acetilfenilborónico (12,7 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA31 (12,9 mg, rendimiento del 62%).

**[0176]** Síntesis de (3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanol (**BA32**). Se añadió una solución de ácido (4-aminocarbonil-3-clorofenil)borónico (16 mg, 0,08 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (20 mg, 0,07 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA32 (9,7 mg,

rendimiento del 42%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 331,1, encontrado 331,1.

**[0177]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-metilfufen-2-carbaldehído (**BA34**). Se añadió una solución de ácido 5-formil-3-metilfufen-2-borónico (26 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA34 (14,7 mg, rendimiento del 38%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 302,1, encontrado 302,0.

**[0178]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-3-carbaldehído (**BA35**). Se añadió una solución de ácido 4-formilfuran-2-borónico (20 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA35 (13,5 mg, rendimiento del 39%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 272,1, encontrado 272,1.

**[0179]** Síntesis de N-[3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-metanosulfonamida (**BA38**). Se añadió una solución de ácido 3-metanosulfonilaminofenilborónico (32 mg, 0,15 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg, 0,014 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA38 (24,3 mg, rendimiento del 54%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 347,1, encontrado 347,0.

**[0180]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzocianuro (**BA39**). Se añadió una solución de ácido 3-cianofenilborónico (23 mg, 0,15 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA39 (14,9 mg, rendimiento del 41%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 279,1, encontrado 279,0.

**[0181]** Síntesis de N-[4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-fenil]-metanosulfonamida (**BA40**). Se añadió una solución de ácido 4-metanosulfonilaminofenilborónico (24 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA40 (0,9 mg, rendimiento del 3%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 347,1, encontrado 347,0.

**[0182]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-bencenosulfonamida (**BA41**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido bencenosulfonamida-3-borónico (31 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA41 (9,2 mg, rendimiento del 28%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 333,1, encontrado 333,0.

**[0183]** Síntesis de 2-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzo[b]tiofen-5-carbaldehído (**BA42**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido 5-formilbenzo[b]tiofen-2-borónico (31 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA42 (15,2 mg, rendimiento del 45%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 338,1, encontrado 338,0.

**[0184]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-3-carbaldehído (**BA43**). Se añadió una solución de éster de pinacol del ácido N-Boc-3-formil-5-indolborónico (40 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). El TFA de la purificación hidrolizó el Boc para producir BA43. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 321,1, encontrado 321,0.

- [0185]** Síntesis de 3-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA44**). Se añadió una solución de ácido benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-borónico (18 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA44. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 296,1, encontrado 296,1.
- [0186]** Síntesis de 2-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetónitrilo (**BA45**). Se añadió una solución de ácido (4-cianometilfenil)borónico (18 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA45. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 293,1, encontrado 293,1.
- [0187]** Síntesis de 2-(3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetónitrilo (**BA46**). Se añadió una solución de ácido (3-cianometilfenil)borónico (18 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA45. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 293,1, encontrado 293,1.
- [0188]** Síntesis de 1-isopropil-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA48**). Se añadió una solución de ácido 4-metoxifenilborónico (17 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA48 (4,5 mg, rendimiento del 16%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 284,1, encontrado 284,1.
- [0189]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA49**). Se añadió una solución de ácido 3-metoxifenilborónico (17 mg, 0,11 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,10 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA49. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 284,1, encontrado 284,0.
- [0190]** Síntesis de 1-isopropil-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA52**). Se añadió una solución de ácido 3-piridinilborónico (15 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,015 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA52. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 255,1, encontrado 255,0.
- [0191]** Síntesis de 1-isopropil-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA53**). Se añadió una solución de ácido 5-pirimidinilborónico (15 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,015 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA53. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 256,1, encontrado 256,1.
- [0192]** Síntesis de 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA54**). Se añadió una solución de ácido 2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-ilborónico (26 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA54 (6 mg, rendimiento del 15%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 312,1, encontrado 312,0.
- [0193]** Síntesis de 1-(3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)etanona (**BA55**). Se añadió una solución de ácido 3-acetilfenilborónico (23 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-

isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA55 (7 mg, rendimiento del 18%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 296,1, encontrado 296,1.

10 **[0194]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenol (**BA56**). Se añadió una solución de ácido 4-hidroxifenilborónico (30 mg, 0,14 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40 mg, 0,13 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA56 (12 mg, rendimiento del 32%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 270,1, encontrado 270,1.

15 **[0195]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol (**BA59**). Se añadió una solución de ácido 3-fluoro-4-hidroxifenilborónico (103 mg, 0,66 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,33 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP usando cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA59 (26 mg, rendimiento del 27%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 288, encontrado 288.

25 **[0196]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-metilfenol (**BA60**). Se añadió una solución de ácido 4-hidroxi-2-metilfenilborónico (110 mg, 0,66 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,33 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA60 (42 mg, rendimiento del 22%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 284, encontrado 284.

30 **[0197]** Síntesis de 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA62**). Se añadió una solución de ácido 4-fluoro-3-metoxifenilborónico (61 mg, 0,36 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (90 mg, 0,30 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA62 (40 mg, rendimiento del 44%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 302, encontrado 302.

40 **[0198]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenol (**BA62d**). Se disolvió una solución de BA62 (3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, 30 mg, 0,10 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se agitó en una atmósfera de argón. Se añadió BBr<sub>3</sub> (500 µl, 0,5 mol) lentamente con una jeringa, mientras se agitaba. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 3 horas y a continuación se concentró al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA62d (23 mg, rendimiento del 44%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 288,1, encontrado 288,1.

45 **[0199]** Síntesis de 3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA63**). Se añadió una solución de ácido 2,5-difluoro-4-metoxifenilborónico (84 mg, 0,45 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (54 mg, 0,18 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA63 (50 mg, rendimiento del 17%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 320,1, encontrado 320,0.

55 **[0200]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2,5-difluorofenol (**BA93**). Se disolvió 3-(2,5-difluoro-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA63) (20 mg, 0,06 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (0,630 ml, 0,63 mmol) lentamente con una jeringa, mientras se agitaba. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche y a continuación se concentró al vacío y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA93 (6,7 mg, rendimiento del 35%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 306,1, encontrado 306,0.

60 **[0201]** Síntesis de 1-isopropil-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA64**). Se añadió una solución de ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (123 mg, 0,58 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,23 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA64 (70

65

mg, rendimiento del 89%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 344,1, encontrado 344,0.

5 **[0202]** Síntesis de 1-isopropil-3-(2,3-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA65). Se añadió una solución de ácido 2,3-dimetoxifenilborónico (105 mg, 0,58 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,23 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA65 (63 mg, rendimiento del 88%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 314,1, encontrado 314,1.

10 **[0203]** Síntesis de 1-isopropil-3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA66). Se añadió una solución de ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-il-5-borónico (106 mg, 0,58 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (70 mg, 0,23 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2:98] para producir BA66. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 316,1, encontrado 316,0.

15 **[0204]** Síntesis de 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA79). Se agitó ácido 3-fluoro-5-metoxibenzoico (5 g, 0,029 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. Se añadió DMF (9 gotas, catalítico), seguido por cloruro de oxalilo (12,7 ml, 0,147 mol). Se calentó la reacción a temperatura ambiente y a continuación se agitó en argón durante una hora. Se concentró la reacción al vacío para producir cloruro de 3-fluoro-5-metoxibenzoilo (BA67).

25 **[0205]** Se agitó una solución de malononitrilo (2,87 g, 0,044 mol) en THF en seco (50 ml) a 0°C en una atmósfera de argón. Se añadió NaH en aceite de parafina (4,64 g, 0,116 mol) por piezas a la solución. Se disolvió cloruro de 3-fluoro-5-metoxibenzoilo (BA67, 0,029 mol) en 50 ml de THF en seco y se añadió lentamente a la reacción. Se calentó la reacción a temperatura ambiente y se agitó en argón durante 24 horas. Se añadió lentamente HCl 1 N (200 ml), y a continuación se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc. Se combinaron las fases orgánicas, se secó con sulfato de magnesio, y a continuación se concentró al vacío para producir 2-((3-fluoro-5-metoxifenil)(metoxi)metilen)malononitrilo (BA69).

30 **[0206]** Se agitó 2-((3-fluoro-5-metoxifenil)(metoxi)metilen)malononitrilo (BA69, 0,029 mol) en EtOH (20 ml) a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió hidracina (1,4 ml, 29 mmol) y se dejó la reacción en agitación durante 90 minutos. Se concentró la mezcla de reacción al vacío y se secó en bomba de vacío durante toda la noche para producir producto intermedio de 5-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (BA73). Se añadió formamida (20 ml) y se calentó la reacción a 180°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Se enfrió la reacción y se añadió dH<sub>2</sub>O (40 ml) forzando la producción de un precipitado blanco en la solución. Se recogió el precipitado y se lavó con dH<sub>2</sub>O. Se secó el sólido y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10:90] para producir 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA75).

35 **[0207]** Se disolvió 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA75, 100 mg, 0,386 mmol) en DMF (10 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (250 mg, 1,54 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió yodociclopentano (0,134 ml, 1,16 mmol) con una jeringa y se agitó la reacción durante 2 horas. Se eliminó el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido por filtración. Se eliminó el disolvente parcialmente al vacío. Se añadió citrato de sodio (50 ml) y se extrajo la reacción con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas al vacío y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O: TFA al 0,1%) para producir BA79.

45 **[0208]** Síntesis de 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA79d). Se disolvió 1-ciclopentil-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA79, 0,386 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se añadió BBr<sub>3</sub> (4 ml, 4 mol) lentamente con una jeringa, mientras se agitaba. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró al vacío y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA79 (69 mg, rendimiento del 57%).

50 **[0209]** Síntesis de 1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA80). Una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (400 mg, 1,53 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 g, 6 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió yodociclopentano (1,0 g, 0,0084 mol) con una jeringa. Se sometió a reflujo la reacción en atmósfera de argón durante 2 horas. Se eliminó el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido por filtración. Se eliminó el disolvente parcialmente al vacío. Se añadió citrato de sodio (50 ml) y se extrajo la reacción con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95] para producir BA80 (300 mg, rendimiento del 60%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 330,0, encontrado 330,0.

55 **[0210]** Síntesis de 1-(3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)etanona (BA81, BA81d y BA81dd). Se añadió una solución de 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilcarbamato de terc-

butilo (200 mg, 0,76 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA80, 100 mg, 0,30 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó usando 5 cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95] para producir BA81. Se disolvió BA81 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA 50:50 y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA81d. Se disolvió BA81d en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (4 ml, 4 mol) lentamente con una jeringa, mientras se agitaba. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y a continuación se concentró al vacío y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 10 0,1%) para producir BA81dd.

**[0211]** Síntesis de 3-(3-bromo-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA85**). Se añadió una solución de 2-(3-bromo-5-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (137 mg, 0,43 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (65 mg, 0,216 mmol) en DME 15 (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA85 (28 mg, rendimiento del 36%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 362,1, encontrado 362,0.

**[0212]** Síntesis de 3-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-5-bromofenol (**BA87**). Se disolvió 3-(3-bromo-5-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA85, 0,1 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) y se añadió BBr<sub>3</sub> (1 ml, 1 mol) lentamente con una jeringa, mientras se agitaba. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 35 minutos y a continuación se concentró al vacío y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA87 (10,7 mg, rendimiento del 31%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 348,0, encontrado 348,0.

**[0213]** Síntesis de 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (**BA86**). Se añadió una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (212 mg, 0,61 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (75 mg, 0,25 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la 30 reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA86 (9,3 mg, rendimiento del 9%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 362,1, encontrado 362,0.

**[0214]** Síntesis de 3-(1H-indol-5-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA89**). Se disolvió 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (BA86, 9 mg, 0,022 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA 50:50 y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó usando RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA89 (4,8 mg, rendimiento del 75%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 293,1, encontrado 293,0.

**[0215]** Síntesis de 5-(4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (**BA88**). Se añadió una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,38 mmol) en EtOH (3,3 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,15 mmol) en DME (12 ml). Se añadió Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,9 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con 45 NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA88. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 419,2, encontrado 419,1.

**[0216]** Síntesis de 3-(1H-indol-5-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA94**). Se disolvió 5-(4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-1H-indol-1-carboxilato de terc-butilo (BA88) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFA 50:50 50 y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó usando RPHPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA89 (6,3 mg). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 319,1, encontrado 319,2.

**[0217]** Síntesis de 1-ciclopentil-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA90**). Se añadió 55 una solución de ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (41 mg, 0,23 mmol) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,09 mmol) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O) para producir BA90 (8,4 mg, rendimiento del 28%). 60 ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 340,2, encontrado 340,1.

**[0218]** Síntesis de 3-(1H-indol-4-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA91**). Se añadió una solución de ácido 1H-indol-4-il-4-borónico (40 mg, 0,25 mmol) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,1 mmol) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 65 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas,

se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA91 (14,6 mg, rendimiento del 50%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 293,1, encontrado 293,1.

5 **[0219]** Síntesis de 1-ciclopentil-3-(1H-indol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA92**). Se añadió una solución de ácido 1H-indol-4-il-4-borónico (30 mg, 0,19 mmol) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (25 mg, 0,076 mmol) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA92 (23 mg, rendimiento del 95%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 319,2, encontrado 319,1.

15 **[0220]** Síntesis de 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA95**). Se añadió una solución de ácido 2,3-dihidro-1-benzofuran-5-ilborónico (38 mg, 0,23 mmol) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,1 mmol) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA95 (15,7 mg, rendimiento del 59%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 296,1, encontrado 296,1.

20 **[0221]** Síntesis de 3-(benzofuran-5-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA96**). Se añadió una solución de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1-benzofurano (56 mg, 0,23 mmol) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30 mg, 0,1 mmol) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (30 mg, 0,03 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 80°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA96 (19 mg, rendimiento del 72%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 296,1, encontrado 296,1.

30 **[0222]** Síntesis de 5-(4-amino-1-ciclopentil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-etoxifenol (**BA98**). Se disolvió 1-ciclopentil-3-(4-etoxi-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ZK359, 25 mg, 0,071 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y se agitó a -10°C en una atmósfera de argón. Después de 30 minutos, se llevó la reacción a 0°C y se agitó durante 2,5 horas. Se agitó la reacción 4 horas adicionales a temperatura ambiente, y a continuación se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA98 (3 mg, rendimiento del 13 %). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 340,1, encontrado 340,1.

35 **[0223]** Síntesis de 2-(4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-metoxifenilamino)propan-1-ol (**BA99**). Se disolvió 3-(4-amino-3-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA20d) (30 mg, 0,10 mmol) en DMF (0,400 ml). Se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0,4 mmol) y se agitó la reacción a 70°C. Se añadió 3-bromo-1-propanol (0,050 ml, 0,6 mmol) y se agitó la reacción durante toda la noche. Se eliminó el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido por filtración. Se eliminó el disolvente parcialmente al vacío. Se añadió citrato de sodio (50 ml) y se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se concentraron las fases orgánicas al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA99 (8,4 mg, rendimiento del 24%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 357,2, encontrado 357,1.

45 **[0224]** Síntesis de 3-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA109**). Una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (2 g, 7,69 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,25 g, 30,8 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón. Se añadió yodometano (1,17 ml, 7,69 mmol) con una jeringa. Se agitó la reacción en una atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas. Se eliminó el K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido por filtración. Se eliminó el disolvente parcialmente al vacío. Se añadió citrato de sodio (50 ml) y se extrajo la reacción con EtOAc. Se concentraron las fases orgánicas al vacío y se purificó usando cromatografía en columna sobre gel de sílice [MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 5:95] para producir BA109 (212 mg, rendimiento del 10%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 275,9, encontrado 275,9.

55 **[0225]** Esquema general de síntesis para BA102, BA105-108, BA110, BA118, BA128-BA135, BA137, BA139-140, BA143, BA147, BA149-BA152, BA156, BA158, BA160-BA162. Se añadió una solución de ácido borónico (2,5 equivalentes) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA12, 1 equivalente) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,15 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 90°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir los productos deseados. Los productos se analizaron por LC-MS.

60 **[0226]** Esquema general de la síntesis para BA112, BA115, BA121, BA122, BA124, BA136, BA138, BA141 y BA144. Se añadió una solución de ácido borónico (2,5 equivalentes) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 1-ciclopentil-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA80, 1 equivalente) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,15 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 90°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir los productos deseados. Los productos se analizaron por LC-MS.

- [0227]** Esquema general de la síntesis para BA111, BA114, BA116, BA117, BA119 y BA120. Se añadió una solución de ácido borónico (2,5 equivalentes) en EtOH (1,65 ml) a una solución de 3-yodo-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA109, 1 equivalente) en DME (6 ml). Se añadieron Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (15 mg, 0,15 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (0,95 ml) y se calentó la reacción a 90°C en una atmósfera de argón durante toda la noche. Después de enfriar, se extrajo la reacción con NaCl saturado y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN: H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir los productos deseados. Los productos se analizaron por LC-MS.
- 10 **[0228]** Síntesis de 6-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)quinolin-2-amina (**BA146**). Se combinaron 3-(2-cloroquinolin-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA130, 50 mg, 0,15 mmol), acetamida (174 mg, 3,0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (104 mg, 0,75 mmol) y se calentó a 200°C en una atmósfera de argón durante una hora. Se enfrió la reacción, y a continuación se extrajo con H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Se combinaron las fases orgánicas, se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA146 (22 mg, 15 rendimiento del 46%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 320,2, encontrado 320,4.
- 15 **[0229]** Síntesis de 3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**BA154**). Se disolvió 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (BA150, 20 mg, 0,07 mmol) en n-BuOH (2 ml). Se añadió hidracina monohidratada (0,400 ml) y se calentó la reacción a 110°C en una atmósfera de argón y se dejó en agitación durante toda la noche. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó por RP-HPLC (MeCN: H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA154 (15 mg, rendimiento del 70%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 309,2, encontrado 309,4.
- 20 **[0230]** Síntesis de 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-hidroxibenzonitrilo (**BA155\_2**). Se disolvió 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (BA150, 25 mg, 0,1 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió t-BuOK (24 mg, 0,21 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se calentó la reacción a 150°C durante 24 horas. A continuación la reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN: H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA155\_2 (21 mg, rendimiento del 89%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 295,1, encontrado 295,4.
- 25 **[0231]** Síntesis de 3-(3-aminobenzo[d]isoxazol-5-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA157\_2) y 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-hidroxibenzonitrilo (**BA157\_3**). Se disolvió 5-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorobenzonitrilo (BA151, 20 mg, 0,07 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió t-BuOK (24 mg, 0,21 mmol) y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación se calentó la reacción a 150°C durante 24 horas. A continuación la reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA157\_2 (7 mg), ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 295,1, encontrado 295,4 y BA157\_3 (8 mg), ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 310,1, encontrado 310,4.
- 30 **[0232]** Síntesis de 3-(3-amino-1H-indazol-6-il)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (BA159). Se disolvió 4-(4-amino-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2,6-difluorobenzaldehído (BA149, 20 mg, 0,063 mmol) en n-BuOH (1 ml). Se añadió hidracina monohidratada (0,400 ml) y se calentó la reacción a 100°C en una atmósfera de argón y se dejó en agitación durante 2,5 horas. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir BA159 (15 mg, rendimiento del 77%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 312,1, encontrado 312,4.
- 35 **[0233]** Síntesis de 4-cloro-7-metil-5-(naftalen-2-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**ZK102**). Una solución de 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (19 mg, 0,065 mmol), ácido naftalen-2-il-2-borónico (12,2 mg, 0,071 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (68,9 mg, 0,65 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (26,5 mg, 0,00325 mmol) en THF (3 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche en una atmósfera de argón. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir ZK102 (5 mg, rendimiento del 26%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 294,1, encontrado 294,3.
- 40 **[0234]** Síntesis de 4-cloro-7-metil-5-(3-bifenil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (**ZK103**). Una solución de 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (10 mg, 0,034 mmol), ácido 3-bifenil-borónico (7,4 mg, 0,038 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (36,1 mg, 0,34 mmol) y PdCl<sub>2</sub>(dppf) (1,4 mg, 0,0017 mmol) en THF (10 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche en una atmósfera de argón. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir ZK103 (3 mg, rendimiento del 28%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 320,1, encontrado 320,0.
- 45 **[0235]** Síntesis de 3-(4-*terc*-butilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK125**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(4-*terc*-butilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%) para producir ZK125 (cuant.). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> m/z calcd 268,2, encontrado 268,4.
- 50 **[0236]** Síntesis de 3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK126**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(3-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,16 mmol) en una solución de ácido fórmico (5 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC
- 55
- 60
- 65

(MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 304,1, encontrado 304,3.

5 **[0237]** Síntesis de 3-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK127**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-m-tolil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina (23 mg, 0,1 mmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,3 ml) y se calentó a reflujo durante 2,5 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 226,1, encontrado 226,3.

10 **[0238]** Síntesis de 3-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK128**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(3-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (23 mg, 0,055 mmol) en una solución de ácido fórmico (5 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O: TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 257,1, encontrado 257,3.

15 **[0239]** Síntesis de 3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ZK129). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(benzo[d][1,3]dioxol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (21 mg, 0,082 mmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 256,1, encontrado 256,3.

20 **[0240]** Síntesis de 3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK130**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(4-nitrofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (21 mg, 0,082 mmol) en una solución de ácido fórmico (2 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O: TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 257,1, encontrado 257,3.

25 **[0241]** Síntesis de 3-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK131**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(3-(2,6-diclorobenciloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (19,5 mg, 0,05 mmol) en una solución de ácido fórmico (2 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 386,1, encontrado 386,2.

30 **[0242]** Síntesis de 3-(2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ZK132). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(2,3-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (34 mg, 0,14 mmol) en una solución de ácido fórmico (2 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (NieCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 240,1, encontrado 240,4.

35 **[0243]** Síntesis de 2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenol (**ZK133**). Se disolvió 1-*terc*-butil-2-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenol (5 mg, 0,014 mmol) en una solución de ácido fórmico (2 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 228,1, encontrado 228,3.

40 **[0244]** Síntesis de 3-o-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK134**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-o-tolil-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina en una solución de ácido fórmico (2 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 226,1, encontrado 226,3.

45 **[0245]** Síntesis de 3-(3-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK135**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(3-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en una solución de ácido fórmico (2 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 227,1, encontrado 227,3.

50 **[0246]** Síntesis de 3-(3-(benciloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ZK136). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(3-(benciloxi) fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (19 mg, 0,052 mmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La reacción produjo una mezcla de **ZK136** y 3-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenol (**ZK138**). La reacción se concentró al vacío y los productos se purificaron por RP-HPLC (MeCN: H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ZK136: ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 318,1, encontrado 318,3. ZK138: ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 228,1, encontrado 228,3.

55 **[0247]** Síntesis de 3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK137**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9 mg, 0,032 mmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,2 ml) y se calentó a reflujo. Se dejó que la reacción continuara durante 30 min., y a continuación se concentró al vacío y los productos se purificaron por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 227,1, encontrado 227,3.

60 **[0248]** Síntesis de 3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK139**). Se disolvió 1-*terc*-butil-3-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (9 mg, 0,029 mmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo. Se dejó que la reacción continuara durante 30 min., y a continuación se concentró al vacío y los productos se purificaron por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%).  
65 ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 266,1, encontrado 266,4.

- [0249]** Síntesis de 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**ZK140**). Se tomó 4-cloro-5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (90 mg, 0,31 mmol) en NH<sub>3</sub>/MeOH 7 N y se calentó en un tubo sellado a 110°C durante toda la noche. La reacción se concentró al vacío para producir un sólido pardo/blancuzco.
- 5 **[0250]** Síntesis de 3-p-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK141**). Se disolvió 1-*tert*-butil-3-p-tolil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo. Se dejó que la reacción continuara durante 30 min., y a continuación se concentró al vacío y los productos se purificaron por RP-HPLC (MeCN: H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 226,1, encontrado 226,3.
- 10 **[0251]** Síntesis de 3-(4-bifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK142**). Se disolvió 1-*tert*-butil-3-(4-bifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (22 mg, 0,066 mmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo. Se dejó que la reacción continuara durante 30 min., y a continuación se concentró al vacío y los productos se purificaron por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 288,1, encontrado 288,3.
- 15 **[0252]** Síntesis de 3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK143**). Se disolvió 1-*tert*-butil-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (19 mg, 54,1 μmol) en una solución de ácido fórmico (1 ml) y HCl conc. (0,1 ml) y se calentó a reflujo. Se dejó que la reacción continuara durante 30 min., y a continuación se concentró al vacío y los productos se purificaron por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 304,1, encontrado 304,3.
- 20 **[0253]** Síntesis de 1-bencil-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK147**). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (110 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) y se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 mg, 1,6 mmol) y bromuro de bencilo (71,8 mg, 0,42 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración y a continuación se purificó adicionalmente por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> al 5%) para producir un sólido blanco.
- 25 **[0254]** Síntesis de 5-(4-(benciloxi)fenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**ZK150**). Una solución de 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (5 mg, 0,018 mmol), ácido 4-(benciloxi)fenilborónico (21 mg, 0,091 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (19,3 mg, 0,091 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,5 mg, 0,011 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 60°C en una atmósfera de argón. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 331,1, encontrado 331,3.
- 30 **[0255]** Síntesis de 5-(3-bifenil)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**ZK151**). Una solución de 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (5 mg, 0,018 mmol), ácido 3-bifenilborónico (18 mg, 0,091 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (19,3 mg, 0,091 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,5 mg, 0,011 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 60°C en una atmósfera de argón. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 301,1, encontrado 301,3.
- 35 **[0256]** Síntesis de 5-(benzo[b]tiofen-2-il)-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (**ZK152**). Una solución de 5-yodo-7-metil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (5 mg, 0,018 mmol), ácido benzo[b]tiofen-2-il-2-borónico (16 mg, 0,091 mmol), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (19,3 mg, 0,091 mmol) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (12,5 mg, 0,011 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 60°C en una atmósfera de argón. La reacción se concentró al vacío y se purificó por RP-HPLC (MeCN:H<sub>2</sub>O:TFA al 0,1%). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 281,1, encontrado 281,3.
- 40 **[0257]** Síntesis de 3-(naftalen-2-il)-1-fenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK155**). 2-(metoxi(naftalen-6-il)metil)malononitrilo (100 mg, 0,43 mmol) e hidrogenocloruro de fenetilhidracina (58,5 mg, 0,43 mmol) se disolvieron en EtOH (3 ml) y TEA (60 μl, 0,43 mmol) y se calentaron a reflujo durante una hora. Se extrajo el producto con éter dietílico y se concentró al vacío. A continuación se disolvió este concentrado en formamida (10 ml) y se calentó a 160-180°C durante toda la noche. Al día siguiente se enfrió la reacción, se vertió en agua, y se recogió el producto precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 366,2, encontrado 366,2.
- 45 **[0258]** Síntesis de 1-isopropil-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK156**). Se disolvieron 2-(metoxi(naftalen-6-il)metil)malononitrilo (100 mg, 0,43 mmol) e hidrogenocloruro de isopropilhidracina (47,3 mg, 0,43 mmol) en EtOH (3 ml) y TEA (1 eq.) y se calentaron a reflujo durante una hora. Se extrajo el producto con éter dietílico y se concentró al vacío. A continuación se disolvió este concentrado en formamida (10 ml) y se calentó a 160-180°C durante toda la noche. Al día siguiente se enfrió la reacción, se vertió en agua, y se recogió el producto precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 304,2, encontrado 304,2.
- 50 **[0259]** Síntesis de 1-etil-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK157**). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,42 mmol) en DMF (3 ml) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (220 mg, 1,6 mmol) y se añadió yoduro de etilo (37 μl, 0,46 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 290,1, encontrado 290,2.
- 55 **[0260]** Síntesis de 1-ciclopentil-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK158**). Se disolvió 3-
- 60
- 65

(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (100 mg, 0,42 mmol) en DMF (3 ml) y  $K_2CO_3$  (220 mg, 1,6 mmol) y se añadió bromuro de ciclopentilo (49,5  $\mu$ l, 0,46 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 330,2, encontrado 330,2.

5

**[0261]** Síntesis de 1-alil-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ZK159). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (110 mg, 0,8 mmol) y yoduro de alilo (23  $\mu$ l, 0,25 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 302,1, encontrado 302,2.

10

**[0262]** Síntesis de 2-(4-amino-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)acetamida (**ZK162**). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (110 mg, 0,8 mmol) y yodoacetamida (46 mg, 0,25 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 319,1, encontrado 319,2.

15

**[0263]** Síntesis de 1-(ciclopropilmetil)-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK165**). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (110 mg, 0,8 mmol) y metilbromuro de ciclopropilo (22  $\mu$ l, 0,25 mmol). Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 316,2, encontrado 316,2.

20

**[0264]** Síntesis de 1-isopentil-3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (ZK161). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (110 mg, 0,8 mmol) y bromuro de isobutilo. Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 332,2, encontrado 332,3.

25

**[0265]** Síntesis de 3-(naftalen-2-il)-1-((E)-3-fenilprop-1-enil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK167**). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (110 mg, 0,8 mmol) y 1-((E)-3-bromoprop-1-enil)benceno. Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 378,2, encontrado 378,2.

30

35

**[0266]** Síntesis de 3-(naftalen-2-il)-1-(prop-2-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK168**). Se disolvió 3-(naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50 mg, 0,21 mmol) en DMF (1,5 ml) y se añadió  $K_2CO_3$  (110 mg, 0,8 mmol) y bromuro de propargilo. Se calentó la reacción a 60°C durante toda la noche, y a continuación se enfrió a t.a. y se vertió en agua (30 ml). Se recogió el precipitado por filtración. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 300,1, encontrado 300,2.

40

**[0267]** Síntesis de 3-etoxi-4-metoxibenzoílo cloruro (**ZK299**). Se añadió ácido 3-etoxi-4-metoxibenzoico (5 g, 25,5 mmol) a una solución de  $CH_2Cl_2$  (40 ml) y benceno (20 ml) en un matraz de base redonda de 150 ml secado a la llama. Se añadió DMF anhidro (9 gotas) y se enfrió la solución en hielo. Se añadió cloruro de oxalilo (11 ml, 128 mmol) gota a gota, y a continuación se dejó calentar la reacción a t.a. Se agitó la reacción a t.a. durante 90 minutos, y a continuación se concentró al vacío para producir un sólido blancuzco. Se colocó el sólido en una línea de alto vacío durante 2 horas, y a continuación se llevó a la etapa siguiente sin mayor caracterización.

45

**[0268]** Síntesis de 2-((3-etoxi-4-metoxifenil)(hidroxi)metilen)malononitrilo (**ZK301**). Se añadió NaH (2,2 g, 56 mmol, dispersión al 60% en aceite de parafina) a una solución de malononitrilo (1,85 g, 28 mmol) en THF (30 ml) en hielo. Se disolvió el cloruro de 3-etoxi-4-metoxibenzoílo (25,5 mmol) en THF (50 ml) y se añadió la primera solución gota a gota por jeringa a 0°C. A continuación se retiró el hielo y se dejó que la reacción continuara a t.a. durante 60 min. Se añadió HCl 1 N (100 ml) y se extrajo la solución tres veces con EtOAc. Se secó la fase orgánica con  $MgSO_4$ , se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un sólido naranja que a continuación se llevó a la etapa siguiente sin mayor caracterización.

50

55

**[0269]** Síntesis de 2-((3-etoxi-4-metoxifenil)(metoxi)metilen)malononitrilo (ZK302). Se combinaron 2-((3-etoxi-4-metoxifenil)(hidroxi)metilen)malononitrilo (25,5 mmol) y bicarbonato de sodio (17 g, 204 mmol) en una solución de 1,4-dioxano (48 ml) y agua (8 ml). Se añadió lentamente dimetilsulfato (17 ml, 178 mmol) y se calentó la reacción a 80-90°C durante 2 horas. Se enfrió la reacción a t.a., se añadió agua, y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc (200 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se secó con  $MgSO_4$ , y se filtró para proporcionar un aceite rojo. Se purificó el aceite por cromatografía sobre gel de sílice (10% EtOAc/Hexanos,  $R_f$  ~ 0,1) para proporcionar un sólido blanco (3,59 g, rendimiento del 54,5% en tres etapas). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 259,1, encontrado 259,0.

60

**[0270]** Síntesis de 5-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**ZK303**). Se

65

combinaron 2-((3-etoxi-4-metoxifenil)(metoxi)metilen)malononitrilo (200 mg, 0,78 mmol), hidrogenocloruro de isopropilhidracina (86 mg, 0,78 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,78 mmol) en etanol (5 ml) y se calentó a reflujo durante 90 minutos. A continuación se enfrió la reacción a t.a., se añadió agua y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc. Se concentró la fase orgánica y se llevó a la siguiente etapa sin caracterización adicional. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 301,1, encontrado 301,0

10 **[0271]** Síntesis de 3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (**ZK305**). Se disolvió 5-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-isopropil-1H-pirazol-4-carbonitrilo en formamida (20 ml) y se calentó a 180°C durante toda la noche. Al día siguiente se enfrió la reacción a t.a., se añadió agua, y se recogió el precipitado por filtración. A continuación se disolvió el precipitado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH y se hizo pasar a través de un tapón de sílice. A continuación se liofilizó el producto a partir de benceno para producir un sólido blancuzco (48 mg, 19% en dos etapas). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 328,2, encontrado 328,0.

15 **[0272]** Síntesis de 5-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (**ZK304**). Se combinaron 2-((3-etoxi-4-metoxifenil)(metoxi)metilen)malononitrilo (200 mg, 0,78 mmol), 2-hidroxietilhidracina (0,056 ml, 0,78 mmol) y trietilamina (0,10 ml, 0,78 mmol) en etanol (5 ml) y se calentó a reflujo durante 90 minutos. A continuación se enfrió la reacción a t.a., se añadió agua y se extrajo la fase acuosa tres veces con EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y CHCl<sub>3</sub>. Se concentró la fase orgánica y se llevó a la siguiente etapa sin caracterización adicional. ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 303,1, encontrado 303,0.

20 **[0273]** 2-(4-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etanol (**ZK306**). Se disolvió 5-amino-3-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(2-hidroxietil)-1H-pirazol-4-carbonitrilo en formamida (20 ml) y se calentó a 180°C durante toda la noche. Al día siguiente se enfrió la reacción a t.a., se añadió agua y se recogió el precipitado por filtración. A continuación se disolvió el precipitado en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH y se hizo pasar a través de un tapón de sílice. A continuación se liofilizó el producto a partir de benceno para producir un sólido pardo (6,4 mg, 2,5% en dos etapas). ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> *m/z* calcd 330,1, encontrado 330,0.

## B. Estudios estructurales

30 **[0274]** Las estructuras cristalinas de p110 $\gamma$  han sido comunicadas, en solitario y en complejo con inhibidores panespecíficos o ATP como LY294002 y wortmannina (Walquer y col., 2000; Walquer y col., 1999). Para explorar el grado de potencia y selectividad con que se unen los inhibidores, las estructuras cristalinas de inhibidores de PI3-K de tres quimiotipos unida a p110 $\gamma$  humano se determinó a resolución de 2,5 -2,6 Å: la quinazolina purina PIK-39, la imidazopiridina PIK-90 y el feniltiazol PIK-93 (fig. 2).

35 **[0275]** Basándose en estas estructuras cocrystalinas y en un modelo de farmacóforo de arilmorfolina conservado, se generaron modelos estructurales para tres quimiotipos adicionales unidos a p110 $\gamma$ : la piridinilfuranopirimidina PI-103, la morfolinocromona PIK-108 y la morfolinopiranona KU-55933 (fig. 2). La construcción de modelos para estos inhibidores estuvo orientada por la observación de que cada compuesto  
40 contiene el farmacóforo clave de arilmorfolina encontrado en LY294002.

**[0276]** PIK-39 es una isoquinolina purina que inhibe p110 $\alpha$  a concentraciones medio-nanomolares, p110 $\beta$  y p110 $\delta$  a concentraciones ~ 100 veces más altas, y no muestra actividad frente a cualquier otro miembro de la familia PI3-K, incluyendo p110 $\gamma$ , a concentraciones de hasta 100  $\mu$ M (fig. 5). La selectividad bioquímica de este compuesto se obtiene a través de un modo de unión no usual revelado en su estructura cocrystalina con p110 $\alpha$  (fig. 2C). Sólo la fracción de mercaptopurina de PIK-39 establece contactos con el interior de la bolsa de unión a ATP, y este sistema de anillos se hace girar ~ 110° y retorcerse ~ 35° fuera del plano relativo a la adenina del ATP. En esta orientación, satisface los enlaces de hidrógeno en las amidas estructurales de Val 882 y Glu 880 (recapitulando con  
50 ello los enlaces de hidrógeno establecidos por N1 y N6 de adenina).

**[0277]** A diferencia de otras estructuras de inhibidores de PI3-K, PIK-39 no accede a la bolsa más profunda en el interior del sitio activo (fig. 2C, zona sombreada en tono claro marcada como "Bolsa de afinidad"). En su lugar, la fracción de aril-isoquinolina de PIK-39 se extiende al exterior de la entrada de la bolsa de unión a ATP (fig. 2B). En esta región, la cinasa aloja el inhibidor sometándolo a reordenación conformacional en la que Met 804 se desplaza desde una posición "arriba", en la que forma el techo de la bolsa de unión a ATP, a una posición "abajo" que se empaqueta frente a la fracción de isoquinolina. El efecto de este movimiento, que es único para la estructura PIK-39 (fig. 2B), es crear una nueva bolsa hidrófoba entre Met 804 y Trp 812 en la entrada al sitio de unión a ATP. Esta bolsa de ajuste inducido oculta ~ 180 Å<sup>2</sup> de área superficial de inhibidor accesible para el disolvente, permitiendo que PIK-39 alcance afinidad nanomolar a pesar de los contactos limitados dentro del núcleo del sitio activo.  
60

**[0278]** Se determinaron las estructuras cocrystalinas de los compuestos PIK-90 y PIK-93 unidas a p110 $\gamma$ . PIK-90 y PIK-93 forman las dos un enlace de hidrógeno con el nitrógeno de la amida de la cadena principal de Val 882 (fig. 2D), una interacción conservada entre todos los inhibidores de PI3-K conocidos (Walquer y col., 2000). Además de este enlace de hidrógeno, PIK-93 forma un segundo enlace de hidrógeno con el carbonilo de la cadena principal de Val 882 y un tercero entre su fracción de sulfonamida y la cadena lateral de Asp 964. PIK-93 es uno de los  
65

inhibidores más polares en nuestro panel ( $\text{clogP} = 1,69$ ) y estas interacciones polares extendidas pueden compensar su limitada área superficial hidrófoba.

**[0279]** PIK-90 se une de un modo similar a PIK-93, aunque este compuesto mayor forma interacciones hidrófobas más extensas, ocultando 327 Å<sup>2</sup> de área superficial accesible para el disolvente. Para conseguirlo, PIK-90 proyecta su anillo de piridina en una cavidad más profunda a la que PIK-93 accede parcialmente pero que no está ocupada por ATP (fig. 2D, círculo sombreado de tono claro). En esta región, el anillo de piridina de PIK-90 se equilibra para formar un enlace de hidrógeno para Lys 833, y los autores de la invención encuentran que la sustitución de este nitrógeno de piridina con carbono da como resultado una pérdida de afinidad de 100 veces (PIK-95, fig. 4). PI-103, un tercer inhibidor de PI3K multidiaria, proyecta un fenol en la misma bolsa basándose en un modelo de farmacóforo de arilmorfolina (fig. 2D).

**[0280]** Dos características estructurales distinguen a estos potentes inhibidores multidiaria de los compuestos más selectivos de nuestro panel. En primer lugar, estos compuestos adoptan una conformación plana en la bolsa de unión a ATP, mientras que los inhibidores altamente selectivos se proyectan fuera del plano ocupado por ATP (fig. 2). En segundo lugar, los inhibidores más potentes se proyectan en una bolsa de unión más profunda a la que no accede el ATP (fig. 2A). A buena parte de la superficie de esta bolsa de afinidad contribuye la cadena lateral de Ile 879.

**[0281]** La mercaptopurina en la estructura de PIK-39 fue sustituida por adenina para producir un modelo de IC87114 (fig. 3A). Esta sustitución proporcionó la adenina de IC87114 en la orientación correcta para formar los mismos enlaces de hidrógeno que la mercaptopurina de PIK-39, aun cuando estos dos sistemas de anillo están girados 110° entre sí.

**[0282]** A diferencia de otros quimiotipos de inhibidores, PIK-39 no aprovecha la bolsa de afinidad de PI3-kinasa (fig. 2C). El análogo IC87114 de la pirazolopirimidina (PIK-293) así como un nuevo análogo que contiene un m-fenol (PIK-294, fig. 3A) fueron sometidos a continuación a inhibición de las PI3-K de clase I. PIK-294 era hasta 60 veces más potente que PIK-293 (fig. 3A).

**[0283]** La estructura de PIK-39 unida a p110 $\gamma$  revela una reordenación conformacional de Met 804 que crea una bolsa inducida, y los autores de la invención han conjeturado que esta reordenación conformacional subyace a la selectividad de PIK-39 por p110 $\delta$ . Una predicción de este modelo es que la mutación de Met 804 no debería perturbar la unión de inhibidores selectivos de p110 $\delta$  (que acceden a la bolsa inducida), pero no afecta a otras clases de inhibidores (que no acceden a esta bolsa). La modelización sugiere que la mutación de Met 804 a un aminoácido ramificado en  $\beta$  (como valina o isoleucina) debería restringir la bolsa formada por reordenación de ese resto (fig. 3B, derecha). Por tanto, los autores de la invención mutaron el resto correspondiente en p110 $\delta$  (Met 752) a valina o isoleucina, expresaron y purificaron estas cinasas, y las sometieron a ensayo en cuanto a sensibilidad a los inhibidores de PI3-K (fig. 3B). Los autores de la invención concluyen que M752I y M752V p110 $\delta$  son resistentes a los inhibidores selectivos de p110 $\delta$  PIK-39 y IC87114, pero conservan sensibilidad a p110 $\alpha$ /inhibidores multidiaria PIK-90, PIK-93 y PI-103. Esta resistencia específica del quimiotipo apoya el papel especial de Met 752 en la entrada a una bolsa de selectividad inducible.

**[0284]** Se realizó modelización de antagonistas usando el Sistema Gráfico Molecular PyMOL. Todas las estructuras cristalinas de p110 $\gamma$  (códigos PDB entre paréntesis), incluyendo formas de unión Apo (1E8Y), ATP (1E8X), Wortmannina (1E7U), LY294002 (1E7V), Quercetina (1E8W), Miricetina (1E90) y Estaurosporina (1E8Z), PIK-90, PIK-93 y PIK-39 se alinearon estructuralmente usando la función de alineación de PyMOL. Los modelos para los inhibidores PIK-108, KU-55933 y PI-103 se construyeron en la parte superior del armazón de la arilmorfolina LY294002 (1E7V) usando la función de construcción de fragmentos de PyMOL. Análogamente se construyó un modelo para el inhibidor IC87114 en la parte superior del armazón de anti-isoquinolina de PIK-39.

**[0285]** El modelo para PI-103 se construyó en la estructura de proteína de p110 $\gamma$  unida a PIK-90, dado que la estructura de PIK-90 contiene la bolsa de afinidad agrandada que es necesaria para dar cabida a la fracción fenólica de PIK-103 (la estructura p110 $\gamma$  de PIK-90 no muestra por lo demás ninguna diferencia conformacional en la región de unión a arilmorfolina en comparación con la estructura p110 $\gamma$  unida a LY294002). Los modelos para PIK-108, KU-55933 e IC87114 se construyeron en la estructura de proteína de p110 $\gamma$  unida a PIK-39 dado que estos inhibidores poseen grupos voluminosos que se proyectan hacia el exterior del plano de adenina y es probable que aprovechen la especial bolsa de ajuste inducido "Met 804 abajo". En todos los modelos de inhibidores, la elección de la estructura de proteína y el modo de unión al inhibidor se basa en SAR bioquímica extensa así como en la geometría de inhibidores. Las estructuras de proteína y los modelos de inhibidores no se han reducido al mínimo para optimizar la energía de unión, pero deben adoptarse precauciones para evitar congestiones estéricas importantes y satisfacer los enlaces de hidrógeno clave.

### C. Ensayo de p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ , p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ , p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ y p110 $\gamma$

**[0286]** Las PI3-K de la clase I se compraron (p110 $\alpha$ /p85 $\alpha$ , p110 $\beta$ /p85 $\alpha$ , p110 $\delta$ /p85 $\alpha$  de Upstate, y p110 $\gamma$  de

Sigma) o se expresaron tal como se describe anteriormente (Knight y col., 2004). Los valores CI50 se midieron usando un ensayo TLC estándar para actividad de lipocinasas (descrito más adelante) o un ensayo de membrana de alta productividad. Las reacciones de cinasa se realizaron preparando una mezcla de reacción que contenía cinasa, inhibidor (concentración final DMSO al 2%), tampón (HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM), y 5 fosfatidilinositol recién sometido a sonicación (100 µg/ml). Las reacciones se iniciaron mediante la adición de ATP que contenía 10 µCi de γ-32P-ATP para una concentración final 10 o 100 µM, tal como se indica en la fig. 5, y se dejó que prosiguiera durante 5 minutos a temperatura ambiente. Para análisis de TLC, se terminaron seguidamente las reacciones mediante la adición de 105 µl de HCl 1 N seguido por 160 µl de CHCl<sub>3</sub>:MeOH (1:1). La mezcla 10 bifásica se sometió a movimiento vorticial, se centrifugó brevemente y se transfirió la fase orgánica a un nuevo tubo usando una punta de pipeta de carga de gel prerrecubierta con CHCl<sub>3</sub>. Se analizó este extracto en placas de TLC y se desarrolló durante 3-4 horas en una solución 65:35 de n-propanol:ácido acético 1 M. A continuación se secaron las placas de TLC, se expusieron a una pantalla de dispositivo de autorradiografía (Storm, Amersham) y se cuantificaron. Para cada compuesto, se midió la actividad de cinasa a concentraciones de inhibidor de 10-12 que representaban diluciones dobles con respecto a la concentración más alta sometida a ensayo (normalmente, 200 15 µM). Para los compuestos que mostraron una actividad significativa, se repitieron las determinaciones de CI50 de dos a cuatro veces, y el valor referido es la media de estas medidas independientes.

[0287] Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 2.

#### 20 D. Ensayo de Abl

[0288] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentración final: 10 µM) por triplicado frente a Abl o Abl recombinante de longitud completa (T315I) (Upstate) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. El sustrato de Abl optimizado EAIYAAPFAKKK se usó como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminaron por detección en láminas de fosfocelulosa, que se lavaron con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía. 25

[0289] Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 3.

30

#### E. Ensayo de Hck

[0290] Hck: se sometieron a ensayo los inhibidores (concentración final: 10 µM) por triplicado frente a Hck recombinante de longitud completa en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200 µM 35 (2,5 µCi de γ-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. El sustrato del péptido de cinasa de la familia Src EIYGEFKKK optimizado se usó como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminaron por detección en láminas de fosfocelulosa, que se lavaron con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

40 [0291] Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 3.

#### F. Ensayo de receptor de insulina (IR)

[0292] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentración final: 10 µM) por triplicado frente a dominio de 45 cinasa receptor de insulina recombinante (Upstate) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, MnCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

50

[0293] Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 4.

#### G. Ensayo de Src

55 [0294] Src, Src (T338I): se sometieron a ensayo inhibidores (concentración final: 10 µM) por triplicado frente a Src o Src recombinante de longitud completa (T338I) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, ATP 200 µM (2,5 µCi de γ-32P-ATP) y 0,5 mg/ml de BSA. El sustrato de péptido de cinasa de la familia Src optimizado EIYGEFKKK se usó como fosfoaceptor (200 µM). Las reacciones se terminaron por detección en láminas de fosfocelulosa, que se lavaron con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se 60 secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

[0295] Los resultados se muestran más adelante en la Tabla 3.

**H. Ensayo de ADN-PK (DNAK)**

[0296] Se adquirió ADN-PK de Promega y se sometió a ensayo usando el Sistema de Ensayo de ADN-PK (Promega) según las instrucciones del fabricante.

5

[0297] Los resultados se muestran en la Tabla 2.

**I. Ensayo de mTOR**

10 [0298] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu$ M-0,003  $\mu$ M) frente a mTOR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 50 mM, pH 7,5, EGTA 1 mM,  $MgCl_2$  10 mM, Tween al 0,01% 2,5 mM, ATP 10  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de  $\mu$ -32P-ATP) y 3  $\mu$ g/ml de BSA. Se usó PHAS-1/4EBP1 recombinante de rata (Calbiochem; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se

15 cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

[0299] Los resultados se muestran en la Tabla 4 más adelante.

**J. Receptor de crecimiento endotelial vascular**

20

[0300] Receptor de crecimiento endotelial vascular 2(KDR): Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu$ M-0,003  $\mu$ M) frente a dominio de cinasa de receptor KDR recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, BME al 0,1%, ATP 10  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de  $\mu$ -32P-ATP) y 3  $\mu$ g/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

25

[0301] Los resultados se muestran en la Tabla 3 más adelante.

**30 K. Ensayo de receptor de efrina B4 (EphB4)**

[0302] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu$ M-0,003  $\mu$ M) frente a dominio de cinasa de receptor de efrina B4 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, BME al 0,1%, ATP 10  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de  $\mu$ -32P-ATP) y 3  $\mu$ g/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como

35 sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

[0303] Los resultados se muestran en la Tabla 3 más adelante.

40

**L. Ensayo del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)**

[0304] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu$ M-0,003  $\mu$ M) frente a dominio de cinasa de receptor de EGF recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, BME al 0,1%, ATP 10  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de  $\mu$ -32P-ATP) y 3  $\mu$ g/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como

45 sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

50 [0305] Los resultados se muestran en la Tabla 3 más adelante.

**M. Ensayo de KIT**

[0306] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu$ M-0,003  $\mu$ M) frente a dominio de cinasa de KIT recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $MgCl_2$  10 mM, DTT 1 mM,  $MnCl_2$  10 mM, ATP 10  $\mu$ M (2,5  $\mu$ Ci de  $\mu$ -32P-ATP) y 3  $\mu$ g/ml de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como

55 sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.

60

[0307] Los resultados se muestran en la Tabla 4 más adelante.

**N. Ensayo de RET**

- [0308] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu\text{M}$ -0,003  $\mu\text{M}$ ) frente a dominio de cinasa de RET recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10  $\mu\text{M}$  (2,5  $\mu\text{Ci}$  de  $\mu\text{-}^{32}\text{P-ATP}$ ) y 3  $\mu\text{g/ml}$  de BSA. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAK<sup>36</sup> se usó como fosfoaceptor (200  $\mu\text{M}$ ) Las reacciones se terminaron por detección en láminas de fosfocelulosa, que se lavaron con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.
- 10 [0309] Los resultados se muestran en la Tabla 4 más adelante.

**O. Ensayo de receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)**

- [0310] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu\text{M}$ -0,003  $\mu\text{M}$ ) frente a dominio de cinasa de receptor de PDG recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10  $\mu\text{M}$  (2,5  $\mu\text{Ci}$  de  $\mu\text{-}^{32}\text{PATP}$ ) y 3  $\mu\text{g/ml}$  de BSA. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAK<sup>36</sup> se usó como fosfoaceptor (200  $\mu\text{M}$ ). Las reacciones se terminaron por detección en láminas de fosfocelulosa, que se lavaron con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.
- 20 [0311] Los resultados se muestran en la Tabla 4 más adelante.

**P. Ensayo de tirosincinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3)**

- [0312] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu\text{M}$ -0,003  $\mu\text{M}$ ) frente a dominio de cinasa de FLT-3 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2,5 mM, ATP 10  $\mu\text{M}$  (2,5  $\mu\text{Ci}$  de  $\mu\text{-}^{32}\text{PATP}$ ) y 3  $\mu\text{g/ml}$  de BSA. El sustrato de péptido Abl optimizado EAIYAAPFAK<sup>36</sup> se usó como fosfoaceptor (200  $\mu\text{M}$ ). Las reacciones se terminaron por detección en láminas de fosfocelulosa, que se lavaron con ácido fosfórico al 0,5% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía.
- 30 [0313] Los resultados se muestran en la Tabla 4 más adelante.

**Q. Ensayo de tirosincinasa de receptor TEK (TIE2)**

- [0314] Se sometieron a ensayo los inhibidores (concentraciones finales 50  $\mu\text{M}$ -0,003  $\mu\text{M}$ ) frente a dominio de cinasa de TIE2 recombinante (Invitrogen) en un ensayo que contenía HEPES 25 mM, pH 7,4,  $\text{MgCl}_2$  10 mM, DTT 2 mM,  $\text{MnCl}_2$  10 mM, ATP 10  $\mu\text{M}$  (2,5  $\mu\text{Ci}$  de  $\mu\text{-}^{32}\text{P-ATP}$ ) y 3  $\mu\text{g/ml}$  de BSA. Se usó poli E-Y (Sigma; 2 mg/ml) como sustrato. Las reacciones se terminaron por detección en nitrocelulosa, que se lavó con NaCl 1 M/ácido fosfórico al 1% (aproximadamente 6 veces, 5-10 minutos cada vez). Se secaron las láminas y se cuantificó la radiactividad transferida por autorradiografía. Los resultados se muestran en la Tabla 4 más adelante.
- 35
- 40

**R. Resultados**

- 45 [0315] En la Tabla 1, los compuestos tienen la fórmula:

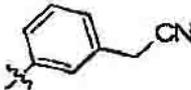
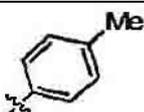
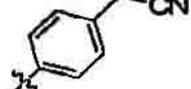
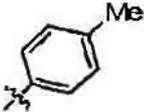
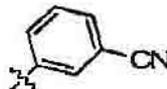
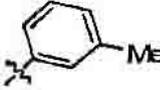
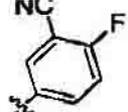
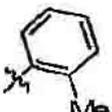
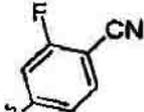
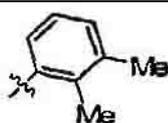
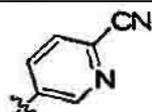
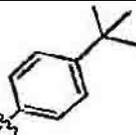
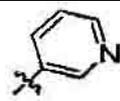
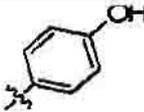
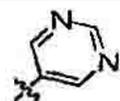
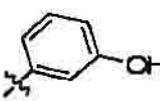
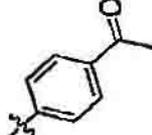
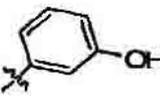
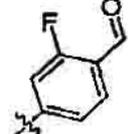
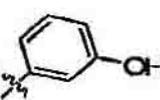
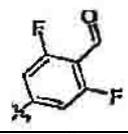
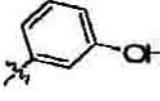
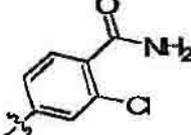


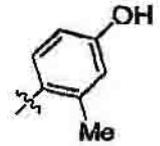
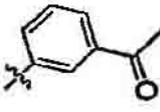
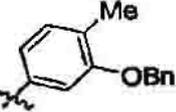
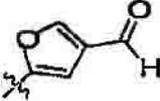
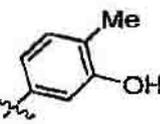
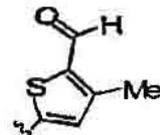
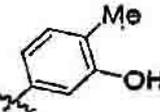
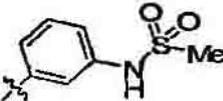
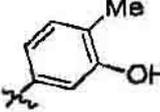
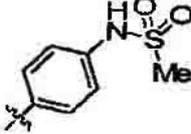
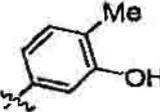
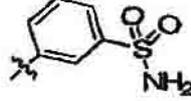
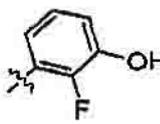
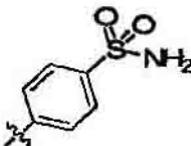
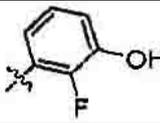
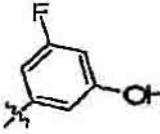
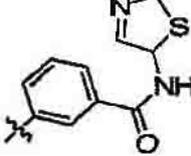
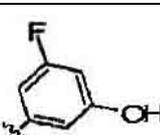
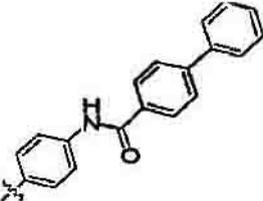
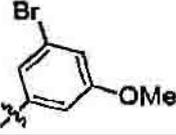
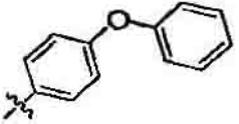
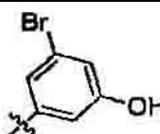
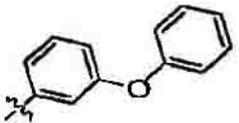
(I).

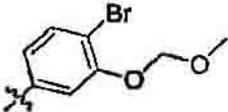
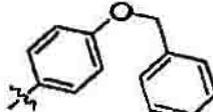
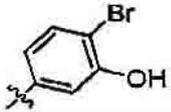
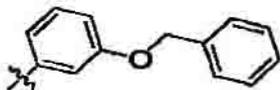
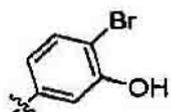
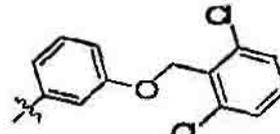
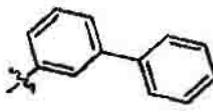
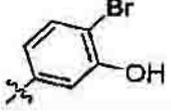
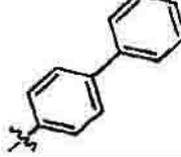
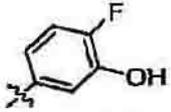
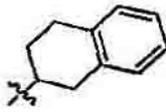
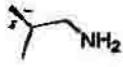
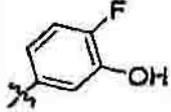
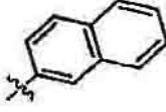
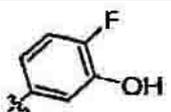
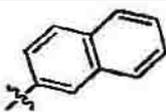
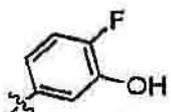
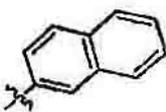
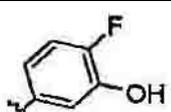
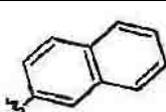
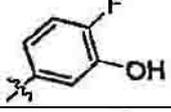
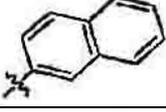
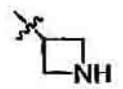
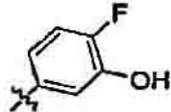
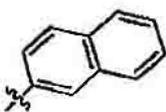
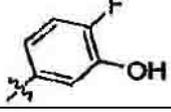
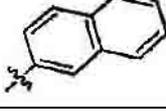
- 50  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son tal como se define en la Tabla 1. X es =N- salvo cuando se indique.  $\text{R}^{36}$  es  $-\text{NH}_2$  salvo cuando se indique.

- [0316] Los ejemplos de referencia, que no se sitúan dentro del ámbito de las reivindicaciones, se indican por \*

Tabla 1

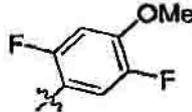
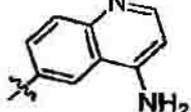
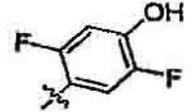
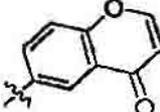
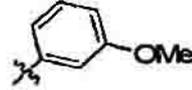
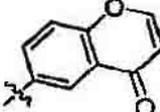
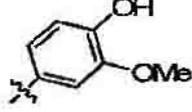
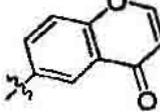
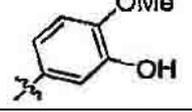
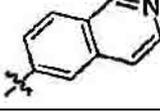
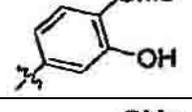
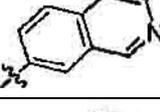
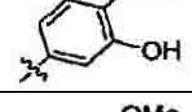
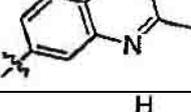
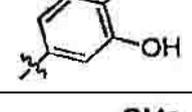
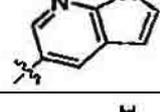
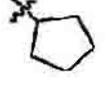
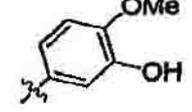
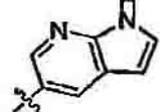
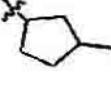
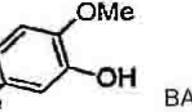
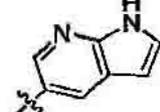
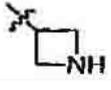
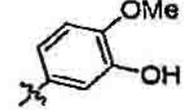
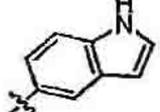
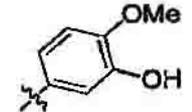
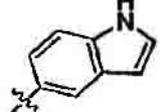
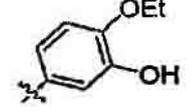
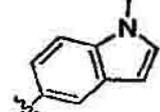
Cpd	R1	R2	Cpd	R1	R2
* KS167	-H		* BA46		
* ZK141	-H		* BA45		
* KS84			* BA39		
* ZK127	-H		* BA150		
* ZK134	-H		* BA151		
* ZK132	-H		BA21		
* ZK125	-H		* BA52		
BA56			BAS3		
* ZK138	-H		* BA31		
* KS287	 X = CH		* BA152		
* KS288	 R <sup>36</sup> es N-metil		* BA149		
* KS284			* BA32		

* BA60			* BA55		
* ZK318	-H		* BA35		
* ZK320	-H		* BA34		
* ZK333	-Me		* BA38		
* ZK323			* BA40		
* ZK327			* BA41		
* BA77d			* BA14		
* BA78d			* BA12	-I	
* BA22			* BA30		
* BA79d			* ZK149	-H	
* BA85			* ZK126	-H	
* BA87			* ZK143	-H	

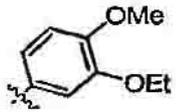
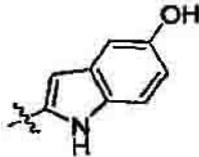
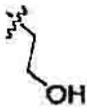
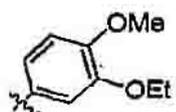
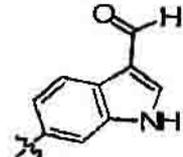
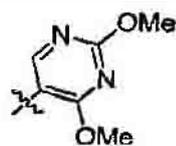
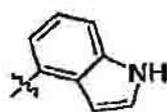
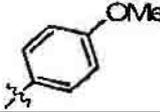
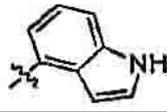
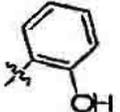
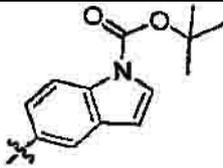
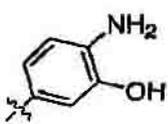
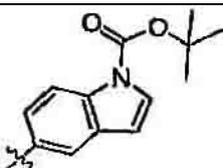
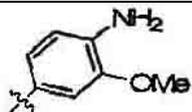
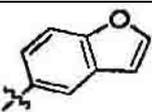
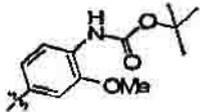
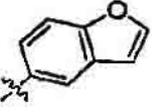
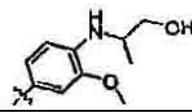
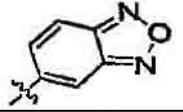
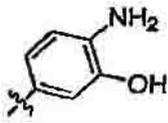
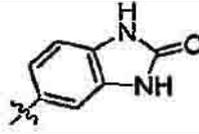
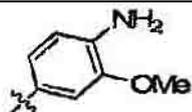
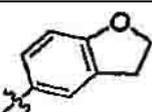
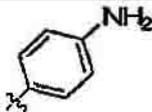
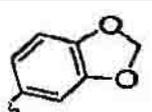
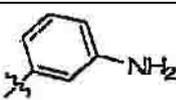
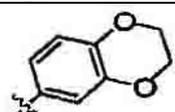
* ZK502			* ZK150	-Me X=CH	
* ZK489	-Me		* ZK136	-H	
* ZK487			* ZK131	-H	
* Zk491			* ZK151	-Me X=CH	
* Zk493			* ZK142	-H	
* BA62d			* ZK139	-H	
* ZK450			* KS207	-H	
* ZK454			* KS208	-Me	
* ZK469			* ZK102	-Me (R <sup>38</sup> es Cl)	
* ZK471			* ZK167		
* ZK461			* ZK159		
* ZK413			* ZK156		
* ZK379			* KS63		

* ZK421			* ZK158		
* ZK403			* ZK147		
* ZK405			* ZK155		
* ZK432			* ZK162		
* ZK434			* ZK165		
* ZK465			* ZK161		
* ZK377			* ZK167		
* ZK399			* ZK168		
* ZK401			* BA116	-Me	
* BA62			* BA17		
* ZK358			BA134		
* ZK452			* BA105		
* ZK456			* BA122		
* ZK463			* BA111	-Me	

* ZK371			* BA102		
* ZK409			* BA112		
* ZK428			* BA118		
* ZK430			BA130		
* ZK387			* BA132		
* ZK389			* BA139		
* ZK369			BA158		
* ZK385			BA140		
* ZK391			BA141		
BA155 2			BA146		
* BA157 2			* BA142		
* BA59			* BA145		

BA63			BA147		
* BA93			BA148	-Me	
BA49			BA143		
* BA15			BA144		
* ZK321	-H		* BA129		
* ZK337	-Me		* BA131		
* ZK347			* BA133		
* ZK325			* BA120	-Me	
* ZK349			* BA108		
* ZK423		 BA121	* BA121		
* ZK411			* BA89		
* ZK407			* BA94		
* BA98			* BA135		

* BA23			* BA137		
* ZK485			* BA138		
* ZK495			BA160		
* ZK486			BA157 3		
* ZK494			BA154		
* BA90			* BA110		
* ZK341	-H		* BA115		
* ZK343			BA159		
ZK361			* BA119	-Me	
* ZK359			* BA107		
* ZK362			* BA124		
* BA64			* BA161		
* BA65			* BA162		

* ZK305			BA24dd		
* ZK306			* BA43		
BA66			* BA91		
* BA48			* BA92		
* ZK133	-H		* BA86		
* BA20dd			* BA88		
* BA20d			* BA96		
* BA20			* BA97		
* BA99			* BA44		
* BA81dd			BA156		
* BA81d			* BA95		
* ZK137	-H		* ZK129	-Me X= CH	
* ZK135	-H		* BA54		

* ZK130	-H		* ZK152	-Me X=CH	
* ZK128	-H		* BA42		
* BA26					

Tabla 2

Cpd	110 $\alpha$	110 $\beta$	110 $\delta$	110 $\gamma$	DPK	Cpd	110 $\alpha$	110 $\beta$	110 $\delta$	110 $\gamma$	DPK
KS167	++	+	++	++	++	BA46	++	++	+++	++	+++
ZK141	++	++	++	++	+++	BA45	++	+	++	++	++
KS84	++	+	++	+	+++	BA39	++		+++	++	++
ZK127	++	++	++	++	+++	BA150	++	+	++	++	++
ZK134	++	+	++	++	+++	BA151	++	+	++	++	++
ZK132	++	++	++	++	+++	BA21	++	++	++		++
ZK125	++	+	++	++	+++	BA52	++	++	++	++	++
BA56	+++	+++	+++	+++	+++	BA53	++	+	+	+	++
ZK138	++	++	++	++	+++	BA31	++	++	+++	+++	++
KS287	++	++	++	++	++	BA152	++	++	+++	++	+++
KS288		+	+	+	+++	BA149	++	++	++	++	+
KS284	+++	++	+++	++	+++	BA32	++	++	+++		+++
BA60	++	++	+++	++	+++	BA55	++	++	+++	++	++
ZK318	++	+	++	++	++	BA35	++		+++	+++	+++
ZK320	++	++	+++	+++	++	BA34	++	++	+++	++	+++
ZK333	+++	++	+++	+++	+++	BA38	++		+++	+++	+++
ZK323	+++	++	+++	+++	+++	BA40	++		++	++	+++
ZK327	+++	++	+++	+++	+++	BA41	++	++	+++	+++	+++
BA77d	++	++	+++	++	++	BA14	++	++	+++	++	+++
BA78d	++	++	+++	++	+++	BA12	++	++	+++	++	++
BA22	+++	+++	+++	+++	+++	BA30	++	++	+++	+++	+++
BA79d	+++	+++	+++	+++	+++	ZK149	+	++	++	++	+
BA85	++	++	++	++	+++	ZK126	++	+	++	+	++
BA87	+++	+++	+++	+++	+++	ZK143	+	+	+	+	+
ZK502	++	†+	+++	++	+++	ZK150	++	+	+	+	++
ZK489	+++	+++	+++	+++	+++	ZK136	++	+	+	++	+++
ZK487	+++	+++	+++	+++	+++	ZK131	+	+	+	+	+
Zk491	+++	+++	+++	+++	++	ZK151	+	+	+	+	+++
Zk493	+++	+++	+++	+++	+++	ZK142	+	+	+	+	+
BA62d	+++	+++	+++	+++	++	ZK139	+	+	+	++	++
ZK450	++	++	++	+++	+	KS207	++	+	+++	+++	+++
ZK454	++	++	++	+++	+++	KS208	++	++	++	+++	+++
ZK469	+++	+++	++	+++	+++	ZK102	+	+	+	+	+++
ZK471	+++	+++	+++	+++	++	ZK157			+++		+++
ZK461	+++	++	+++	++	++	ZK159	++	++	++	++	+++
ZK413	++	+++	+++	+++	+++	ZK156	++	++	++	++	+++
ZK379	+++	++	+++	+++	+++	KS63	+	+	+	+	+++
ZK421	+++	++	+++	+++	+++	ZK158	++	++	++	++	+++
ZK403	++	+++	+++	+++	++	ZK147	+	++	++	++	++
ZK405	++	++	+++	++	+++	ZK155	++	++	++	++	+++
ZK432	+++	++	+++	+++	+++	ZK162	++	+	++	++	+++
ZK434	+++	+++	+++	+++	+++	ZK165	++	+	++	++	+++
ZK465	+++	+	+++	+++	+++	ZK161	++	+	++	++	++
ZK377	++	++	++	++	+++	ZK167			++		++
ZK399	++	++	+++	++	+++	ZK168			++		+++

ES 2 423 010 T3

ZK401	++	+	++	+	+++	BA116	+	++	++	++	+++
BA62	+++	++	+++	+++	+++	BA17	+++	++	+++	++	+++
ZK358	+++	++	+++	+++	+++	BA134	++	+	++	+	++
ZK452	++	++	++	+++	+++	BA105	++	++	+++	++	+++
ZK456	+++	++	++	+++	+++	BA122	++	++	+++	++	+++
ZK463	+++	++	+++	+++	+++	BA111	+++	++	+++	+++	+++
ZK371	+++	+++	+++	+++	+++	BA102	+++	+++	+++	+++	+++
ZK409	+++	+++	+++	+++	+++	BA112	+++	++	+++	+++	+++
ZK428	+++	+++	+++	+++	+++	BA118	+++	++	+++	+++	+++
ZK430	+++	+++	+++	+++	+++	BA130	+++	++	+++	+++	+++
ZK387	++	++	++	++	+++	BA132	+++	+++	+++	+++	+++
ZK389	++	+++	+++	++	+++	BA139	++	++	+++	+	++
ZK369	++	+	++	++	++	BA158	+++	+++	+++	+++	+++
ZK385	++	++	+++	++	+++	BA140	+	++	+	+	++
ZK391	++	++	+++	++	+++	BA141	+	+	+	+	+
BA155_2	+++	+++	+++	+++	+++	BA146	+++	+++	+++	+++	+++
BA157_8	+++	+++	+++	+++	+++	BA142	+++	++	++	+++	+++
BA59	++	++	+++	+++	+++	BA145	++	++	++	++	++
BA63		++		+++	+++	BA147	++	++	++	++	++
BA93	+++	++	+++	+++	+++	BA148	++	++	++	++	+++
BA49	++	+	++	++	++	BA143	++	++	++	++	+++
BA15	+++	++	+++	+++	+++	BA144	+++	++	+++	+++	+++
ZK321	+++	++	+++	+++	+++	BA129	++	+	++	+	++
ZK337	+++	+++	+++	+++	+++	BA131	+++	++	+++	+++	+++
ZK347	+++	+++	+++	+++	+++	BA133	+++	+++	+++	+++	+++
ZK325	+++	+++	+++	+++	+++	BA120	+++	++	+++	+++	+++
ZK349	+++	+++	+++	+++	+++	BA108	+++	++	+++	++	+++
ZK423	+++	+++	+++	+++	+++	BA121	+++	++	+++	++	+++
ZK411	++	+++	+++	+++	+++	BA89	+++	++	+++	+++	+++
ZK407	++	+++	+++	++	++	BA94	+++	++	+++	+++	+++
BA98	+++	+++	+++	+++	+++	BA135	+++	+++	+++	+++	+++
S1	++	+	++	+	+	BA136	+++	++	+++	++	+++
BA23	+++	+++	+++	+++	+++	BA137	+++	+++	+++	+++	+++
ZK485	+++	+++	+++	++	++	BA138	+++	++	+++	+++	+++
ZK495	+++	++	+++	++	+++	BA160	++	++	+++	+++	+++
ZK496	++	++	+++	++	+++	BA157_3	++	++	+++	+++	+++
ZK494	+++	+++	+++	+++	+++	BA154	+++	+++	+++	+++	+++
BA90	+++	+++	+++	+++	+++	BA110	+++	++	+++	+++	+++
ZK341	++	++	+++	+++	++	BA115	+++	++	+++	+++	+++
ZK343	+++	++	+++	++	+++	BA159	+++	+++	+++	+++	++
ZK361	++	++	+++	+++	+++	BA119	++	++	+++	++	+++
ZK359	+++	+++	+++	+++	+++	BA107	++	++	+++	++	+++
ZK362	+++	+++	+++	+++	++	BA124	++	++	+++	++	+++
BA64	+	+	++	+	++	BA161	+	+	+	+	+++
BA65	+	+	++	+	++	BA162	++	++	++	++	+++
ZK305	+++	+++	+++	+++	+++	BA24dd	++	++	+++	++	+++
ZK306	++	+	++	++	++	BA43	+++		+++	+++	+++
BA66	++	++	+++	++	+++	BA91	++	++	++	++	+++
BA48	++	++	+++	++	+++	BA92	++	++	+++	++	+++
ZK133	+	+	+	++	++	BA86	++	++	++	+++	+++
BA20dd	++	++	++	++	+++	BA88	+	+	++	+++	+++
BA20d	++	++	+++	+++	+++	BA96	++	+	+++	+++	+++
BA20	++		++	++	++	BA97	++	++	+++	+++	+++
BA99	++	+	++	+	++	BA44	++	+++	++	++	++
BA81dd	+++	++	+++	+++	+	BA156	++	++	++	++	+++
BA81d	+++	++	+++	+++	+++	BA95	++	++	+++	+++	+++
ZK137	++	+	++	++	+++	ZK129	++	++	++	++	+++
ZK135	++	+	+	++	++	BA54	++	++	++	++	+++
ZK130	+	+	+	+	+	ZK152	++	++	++	++	+++
ZK128	++	+	++	++	++	BA42	++	++	++	++	+++
BA26	++	++	+++	+++	++	PIK294	++	+++	+++	+++	++
SU11248	++	+	++	++	+	Iressa	+	+	+	+	+
BAY43-9006	++	+	+	+	+	PIK103	+++	+++	+++	+++	+++

Dasatinib	++	+	++	+	++	PIK90	+++	+++	+++	+++	+++
-----------	----	---	----	---	----	-------	-----	-----	-----	-----	-----

Tabla 3

Cpd	Abl	Hck	Src	Src (T/I)	VEGFR	EGFR	EphB4
KS84	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA56	++	+++	+++	++	++	+++	++
KS284	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA60	++	+++	+++	+++	++	+	++
ZK318	++	++	+++	++	+		++
ZK320	+++	+++	+++	++	+++	++	++
ZK333	+++	+++	+++	++	+++	++	++
ZK323	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ZK327	+++	+++	+++	++	+++	++	++
BA77d	+++	+++	+++	++	++	++	+++
BA78d	+++	+++	+++	++	+++	++	++
BA22	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA79d	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA85	++	+++	+++	++	++	++	++
BA87	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ZK502	+++	+++	+++	++	++	++	+
ZK489	+++	+++	+++	+	++	+	++
ZK487	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
Zk491	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
Zk493	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA62d	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
ZK450	+++	+++	+++	+	++	+	++
ZK454	+++	++	+++	+	++	++	+
ZK469	+++	+++	+++	+	++	++	++
ZK471	+++	+++	+++	+	++	++	+
ZK461	+++	+++	+++	+	+++	++	++
ZK413	+++	+++	+++	+	++	++	
ZK379	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
ZK421	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ZK403	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK405	+++	+++	+++	++	++	++	+
ZK432	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK434	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK465	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++
ZK377	++	++	+++	+	++	+	+
ZK399	+++	+++	+++	+	+	+	++
ZK401	+++	+++	+++	+	+	+	+
BA62	+++	+++	+++	+	+	++	+++
ZK358	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
ZK452	+++	+++	+++	++	+++	++	++
ZK456	+++	+++	+++	+	++	++	++
ZK463	+++	+++	+++	++	+++	++	++
ZK371	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
ZK409	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK428	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK430	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK387	+++	+++	+++	+	++	++	++
ZK389	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK369	++	++	+++	+	++	++	+
ZK385	++	+++	+++	+	++	+	++
ZK391	++	+++	+++	+	++	++	++
BA155_2	++	+++	+++	++	++	++	++
BA157_2	++	++	++	++	++	++	++
BA59	+++	+++	+++	+++	++	++	+++
BA63	++	+++	+++	++	++	++	++
BA93	++	+++	+++	++	++	++	++
BA49	++	+++	+++	++	+	++	+++
BA15	++	+++	+++	++	+	+++	++

ES 2 423 010 T3

ZK321	+++	+++	+++	++	++	+	++
ZK337	+++	+++	+++			+	++
ZK347	+++	+++	+++	++	+++	++	++
ZK325	+++	+++	+++	++	+++	++	+++
ZK349	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
ZK423	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
ZK411		++	+++	+	++	++	++
ZK407	++	+++	+++	+	+++	++	+
BA98	+++	+++	+++	++	+++	+++	++
S1	+++	+	++	+	+	+	+
BA23	++	++	+++	++	+	++	++
ZK485	++	+++	+++	+	+	++	++
ZK495	++	+++	++	++	+	++	++
ZK496	++	++	++	++	++	++	++
ZK494	+++	+++	+++	++	++	++	++
BA90	++	+++	+++	++	++	++	++
ZK341	++	++	+	+	+	+	+
ZK343	++	+++	+++	+	++	++	++
ZK361	++	++	++	+	+	++	+
ZK359	+++	+++	+++	++	++	++	+++
ZK362	++	+++	+++	+	+	++	+
BA64	+++	+++	+++	++	+	++	+++
BA65	++	+++	+++	++	++	++	++
ZK305	++	++	++	++	+	+	++
ZK306	+	++	++	++	++	++	+
BA66	++	++	++	+		+	++
BA48	++	+++	+++	++	++	++	++
BA20dd	+++	+++	+++	++	++	++	++
BA20d	+++	+++	+++	++	++	++	++
BA20	+++	+++	+++	+++	++	+++	+
BA99	++	+++	+++	++	+++	++	++
BA81dd	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA81d	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
BA26	++	++	+++	++	+	+	+
BA46	++	+++	++	+	++	++	++
BA45	++	+++	+++	++	++	++	+
BA39	++	++	++	++	++	+	++
BA150	++	++	++	+	++	+	++
BA151	++	++	++	+	+	++	++
BA21	++	++	++	+	+	+	+
BA52	++	++	++	+	+	+	+
BA53	++	++	++	+	+	+	+
BA31	++	++	++	+	+	++	+
BA152	+++	+++	+++	+	++	++	++
BA149	++	+++	+++	++	++	++	++
BA32	++	++	++	+	+	+	++
BA55	++	++	++	+	+	++	++
BA35	++	++	++	++	++	++	++
BA34	++	++	++	++	++	++	++
BA38	++	++	++	++	+	+	+
BA40	++	++	++	++	++	++	+
BA41	++	++	++	++	++	+	++
BA14	++	++	++	++	+	+	++
BA12	++	++	++	++	++	++	++
BA30	++	++	++	++	++	+++	++
KS208	++	+++	++	++	++	+++	++
BA116	++	+++	++		+++	++	++
BA17	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA134	++	++	++	++	+	+	++
BA105	++	+++	++	++	++	++	++
BA122	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
BA111	+	+	++	++	++	++	++
BA102	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++

ES 2 423 010 T3

BA112	++	+++	+++	++	++	++	++
BA116	++	++	+	++	++	+	++
BA130	++	+++	++	++	+++	+	++
BA132	++	+++	++	+	++	++	++
BA139	++	++	++	+	++	++	+
BA158	+++	+++	+++	++	++	++	++
BA140	++	++	++	++	+	++	++
BA141	+	++	+	+	+	++	+
BA146	++	++	++	+	++	++	++
BA142	++	++	+++	+	++	++	++
BA145	+	++	++	+	+	+	++
BA147	++	++	++	+	++	+	++
BA148	+	++	++	+	+	++	+
BA143	++	++	++	++	+	++	++
BA144	++	++	+++	+	++	+	++
BA129	++	+	+++	+	++	++	++
BA131	++	++	++	+	++	+	++
BA133	++	++	+++	+	+	++	++
BA120	+++	+++	+++	++	+++	++	++
BA108	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA121	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA89	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA94	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA135	+++	+++	+++	++	+++	+++	+
BA136	+++	+++	+++	++	+++		++
BA137	+++	+++	+++	+++	+++	++	++
BA138	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++
BA160	+++	+++	+++	++	++	+++	++
BA157_3	++	+++	+++	++	+	++	++
BA154	+++	+++	+++	++	++	++	++
BA110	+++	+++	+++	++	+++	++	++
BA115	+++	+++	+++	+++	+++	+++	
BA159	+++	+++	+++	++	+++	++	++
BA119	++	+++	+++	++	++	++	++
BA107	+++	+++	+++	++	+++	+++	+++
A124	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA161	++	+	++	+	+	++	+
BA162	++	++	++	+	+	++	++
BA24dd	++	++	++	++	++	++	++
BA43	++	+++	++	++	++	++	++
BA91	++	++	+++	++	++	++	++
BA92	++	+++	+++	++	++	++	++
BA86	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA88	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
BA96	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
BA97	+++	+++	+++	++	++	+++	+++
BA44	++	++	++	++	+	++	+
BA156	++	++	++	++	++	+++	++
BA95	++	+++	++	+	+	++	++
BA54	++	++	+++	++	++	++	++
BA42	+	++	++	++	++	+	++
SU11248	+++	+++	+++	+++	+++	++	+
BAY43-9006	+++	+++	+++	+++	+++	+	++
Dasatinib				++	+	+++	
Iressa	++	+++	+++	++	++		++
PIK103	+	+	+	+	+	+	+
PIK90	+	+	+	+	+	+	+
H2294	++	+	++	+	+	+	+

Tabla 4

Cpd	cKIT	Tie2	FLT3	PDGFR	RET	IR	mTOR
ZK358	+++	++	+++	+++	+++	++	+++
ZK487	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
ZK349	+++	+++	+++	+++	+++	++	+++
ZK494	+++	++	++	+++	+++	+	+++
BA102	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++
BA121	+++	+++	+++	+++		++	+++
KS84	+++	+	+++	+++	+++	++	++
SU11248	+++	++	+++	+++	+++	++	+
BAY43-9006	+++	+++	+	+++	+++	++	+
Dasatinib	+++	++	+++	+++	++	+	+
Iressa	+	++	+++	+++	++	+	+

**[0317]** En las Tablas 2 a 4 anteriores, +++ indica un CI50 inferior a 1  $\mu$ M; ++ indica un CI50 de 1  $\mu$ M a 50  $\mu$ M; y + indica un CI50 superior a 50  $\mu$ M.

5

#### IX. Referencias

**[0318]** Alaimo, P. J., Knight, Z. A., and Shokat, K. M. (2005). Targeting the gatekeeper residue in phosphoinositide 3-kinases. *Bioorg Med Chem* 13, 2825-2836.

10

**[0319]** Asano, T., Kanda, A., Katagiri, H., Nawano, M., Ogihara, T., Inukai, K., Anai, M., Fukushima, Y., Yazaki, Y., Kikuchi, M., y col. (2000). p110beta is up-regulated during differentiation of 3T3-L1 cells and contributes to the highly insulin-responsive glucose transport activity. *J Biol Chem* 275, 17671-17676.

15

**[0320]** Bi, L., Okabe, I., Bernard, D. J., and Nussbaum, R. L. (2002). Early embryonic lethality in mice deficient in the p110beta catalytic subunit of PI 3-kinase. *Mamm Genome* 13, 169-172.

**[0321]** Bi, L., Okabe, I., Bernard, D. J., Wynshaw-Boris, A., and Nussbaum, R. L. (1999). Proliferative defect and embryonic lethality in mice homozygous for a deletion in the p110alpha subunit of phosphoinositide 3-kinase. *J Biol Chem* 274, 10963-10968.

20

**[0322]** Brachmann, S. M., Ueki, K., Engelman, J. A., Kahn, R. C., and Cantley, L. C. (2005). Phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit deletion and regulatory subunit deletion have opposite effects on insulin sensitivity in mice. *Mol Cell Biol* 25, 1596-1607.

25

**[0323]** Camps, M., Ruckle, T., Ji, H., Ardisson, V., Rintelen, F., Shaw, J., Ferrandi, C., Chabert, C., Gillieron, C., Francon, B., y col. (2005). Blockade of PI3Kgamma suppresses joint inflammation and damage in mouse models of rheumatoid arthritis. *Nat Med*.

30

**[0324]** Cantley, L. C., and Neel, B. G. (1999). New insights into tumor suppression: PTEN suppresses tumor formation by restraining the phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 4240-4245.

**[0325]** Condliffe, A. M., Davidson, K., Anderson, K. E., Ellson, C. D., Crabbe, T., Okkenhaug, K., Vanhaesebroeck, B., Turner, M., Webb, L., Wymann, M. P., y col. (2005). Sequential activation of class IB and class IA PI3K is important for the primed respiratory burst of human but not murine neutrophils. *Blood* 106, 1432-1440.

35

**[0326]** Domin, J., and Waterfield, M. D. (1997). Using structure to define the function of phosphoinositide 3-kinase family members. *FEBS Lett* 410, 91-95.

40

**[0327]** Feng, J., Park, J., Cron, P., Hess, D., and Hemmings, B. A. (2004). Identification of a PKB/Akt hydrophobic motif Ser-473 kinase as DNA-dependent protein kinase. *J Biol Chem* 279, 41189-41196.

**[0328]** Fruman, D. A., Meyers, R. E., and Cantley, L. C. (1998). Phosphoinositide kinases. *Annu Rev Biochem* 67, 481-507.

45

**[0329]** Harrington, L. S., Findlay, G. M., and Lamb, R. F. (2005). Restraining PI3K: mTOR signalling goes back to the membrane. *Trends Biochem Sci* 30, 35-42.

**[0330]** Hickson, I., Zhao, Y., Richardson, C. J., Green, S. J., Martin, N. M., Orr, A. L., Reaper, P. M., Jackson, S. P., Curtin, N. J., and Smith, G. C. (2004). Identification and characterization of a novel and specific inhibitor of the ataxia-telangiectasia mutated kinase ATM. *Cancer Res* 64, 9152-9159.

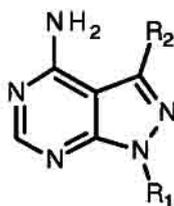
50

- [0331]** Jackson, S. P., Schoenwaelder, S. M., Goncalves, I., Nesbitt, W. S., Yap, C. L., Wright, C. E., Kenche, V., Anderson, K. E., Dopheide, S. M., Yuan, Y., y col. (2005). PI 3-kinase p110beta: a new target for antithrombotic therapy. *Nat Med* 11, 507-514.
- 5 **[0332]** Katso, R., Okkenhaug, K., Ahmadi, K., White, S., Timms, J., and Waterfield, M. D. (2001). Cellular function of phosphoinositide 3-kinases: implications for development, homeostasis, and cancer. *Annu Rev Cell Dev Biol* 17, 615-675.
- [0333]** Knight, Z. A., Chiang, G. G., Alaimo, P. J., Kenski, D. M., Ho, C. B., Coan, K., Abraham, R. T., and  
10 Shokat, K. M. (2004). Isoform-specific phosphoinositide 3-kinase inhibitors from an arylmorpholine scaffold. *Bioorg Med Chem* 12, 4749-4759.
- [0334]** Knight, Z. A., and Shokat, K. M. (2005). Features of selective kinase inhibitors. *Chem Biol* 12, 621-637.
- 15 **[0335]** Lau, A., Swinbank, K. M., Ahmed, P. S., Taylor, D. L., Jackson, S. P., Smith, G. C., and O'Connor, M. J. (2005). Suppression of HIV-1 infection by a small molecule inhibitor of the ATM kinase. *Nat Cell Biol* 7, 493-500.
- [0336]** Luo, J., Field, S. J., Lee, J. Y., Engelman, J. A., and Cantley, L. C. (2005). The p85 regulatory subunit  
20 of phosphoinositide 3-kinase down-regulates IRS-1 signaling via the formation of a sequestration complex. *J Cell Biol* 170, 455-464.
- [0337]** Madhusudan, Trafny, E. A., Xuong, N. H., Adams, J. A., Teneyck, L. F., Taylor, S. S., and Sowadski, J. M. (1994). cAMP-Dependent Protein-Kinase - Crystallographic Insights Into Substrate Recognition and Phosphotransfer. *Protein Science* 3, 176-187.
- 25 **[0338]** Patrucco, E., Notte, A., Barberis, L., Selvetella, G., Maffei, A., Brancaccio, M., Marengo, S., Russo, G., Azzolino, O., Rybalkin, S. D., y col. (2004). PI3Kgamma modulates the cardiac response to chronic pressure overload by distinct kinase-dependent and - independent effects. *Cell* 118, 375-387.
- 30 **[0339]** Peng, Y., Woods, R. G., Beamish, H., Ye, R., Lees-Miller, S. P., Lavin, M. F., and Bedford, J. S. (2005). Deficiency in the catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase causes down-regulation of ATM. *Cancer Res* 65, 1670-1677.
- [0340]** Ruderman, N. B., Kapeller, R., White, M. F., and Cantley, L. C. (1990). Activation of  
35 phosphatidylinositol 3-kinase by insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87, 1411-1415.
- [0341]** Sadhu, C., Masinovsky, B., Dick, K., Sowell, C. G., and Staunton, D. E. (2003). Essential role of phosphoinositide 3-kinase delta in neutrophil directional movement. *J Immunol* 170, 2647-2654.
- 40 **[0342]** Samuels, Y., Wang, Z., Bardelli, A., Silliman, N., Ptak, J., Szabo, S., Yan, H., Gazdar, A., Powell, S. M., Riggins, G. J., y col. (2004). High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science* 304, 554.
- [0343]** Schindler, T., Bornmann, W., Pellicena, P., Miller, W. T., Clarkson, B., and Kuriyan, J. (2000).  
45 Structural mechanism for STI-571 inhibition of abelson tyrosine kinase. *Science* 289, 1938-1942.
- [0344]** Schindler, T., Sicheri, F., Pico, A., Gazit, A., Levitzki, A., and Kuriyan, J. (1999). Crystal structure of Hck in complex with a Src family-selective tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cell* 3, 639-648.
- 50 **[0345]** Schmid, A. C., Byrne, R. D., Vilar, R., and Woscholski, R. (2004). Bisperoxovanadium compounds are potent PTEN inhibitors. *FEBS Lett* 566, 35-38.
- [0346]** Ueki, K., Fruman, D. A., Yballe, C. M., Fasshauer, M., Klein, J., Asano, T., Cantley, L. C., and Kahn, C. R. (2003). Positive and negative roles of p85 alpha and p85 beta regulatory subunits of phosphoinositide 3-kinase in  
55 insulin signaling. *J Biol Chem* 278, 48453-48466.
- [0347]** Ueki, K., Yballe, C. M., Brachmann, S. M., Vicent, D., Watt, J. M., Kahn, C. R., and Cantley, L. C. (2002). Increased insulin sensitivity in mice lacking p85beta subunit of phosphoinositide 3-kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99, 419-424.
- 60 **[0348]** Vanhaesebroeck, B., Ali, K., Bilancio, A., Geering, B., and Foukas, L. C. (2005). Signalling by PI3K isoforms: insights from gene-targeted mice. *Trends Biochem Sci* 30, 194-204.
- [0349]** Viniestra, J. G., Martinez, N., Modirassari, P., Losa, J. H., Parada Cobo, C., Lobo, V. J., Luquero, C. I.,  
65 Alvarez-Vallina, L., Ramon y Cajal, S., Rojas, J. M., and Sanchez-Prieto, R. (2005). Full activation of PKB/Akt in response to insulin or ionizing radiation is mediated through ATM. *J Biol Chem* 280, 4029-4036.

- [0350]** Walker, E. H., Pacold, M. E., Perisic, O., Stephens, L., Hawkins, P. T., Wymann, M. P., and Williams, R. L. (2000). Structural determinants of phosphoinositide 3-kinase inhibition by wortmannin, LY294002, quercetin, myricetin, and staurosporine. *Mol Cell* 6, 909-919.
- 5 **[0351]** Walker, E. H., Perisic, O., Ried, C., Stephens, L., and Williams, R. L. (1999). Structural insights into phosphoinositide 3-kinase catalysis and signalling. *Nature* 402, 313-320.
- [0352]** Ward, S., Sotsios, Y., Dowden, J., Bruce, I., and Finan, P. (2003). Therapeutic potential of  
10 phosphoinositide 3-kinase inhibitors. *Chem Biol* 10, 207-213.
- [0353]** Yart, A., Roche, S., Wetzker, R., Laffargue, M., Tonks, N., Mayeux, P., Chap, H., and Raynal, P. (2002). A function for phosphoinositide 3-kinase beta lipid products in coupling beta gamma to Ras activation in response to lysophosphatidic acid. *J Biol Chem* 277, 21167-21178.
- 15 **[0354]** Yu, J., Zhang, Y., McIlroy, J., Rordorf-Nikolic, T., Orr, G. A., and Backer, J. M. (1998). Regulation of the p85/p110 phosphatidylinositol 3'-kinase: stabilization and inhibition of the p110alpha catalytic subunit by the p85 regulatory subunit. *Mol Cell Biol* 18, 1379-1387.
- 20 **[0355]** Almirante, L., Mugnaini, A., De Toma, N., Gamba, A., and Murmann, W. (1970). Imidazole Derivatives. IV. Synthesis and Pharmacological Activity of Oxygenated Derivatives of Imidazo[1,2-a]pyridine. *Journal of Medicinal Chemistry* 13, 1048-1051.
- [0356]** Armstrong, V. W., N.H., C., and Ramage, R. (1975). A new brominating reagent: 2-  
25 carboxyethyltriphenylphosphonium perbromide. *Tetrahedron Letters* 6, 373-376.
- [0357]** Bateman, A., Birney, E., Durbin, R., Eddy, S. R., Howe, K. L., and Sonnhammer, E. L. (2000). The Pfam protein families database. *Nucleic Acids Res* 28, 263-266.
- 30 **[0358]** Jacinto, E., Loewith, R., Schmidt, A., Lin, S., Ruegg, M. A., Hall, A., and Hall, M. N. (2004). Mammalian TOR complex 2 controls the actin cytoskeleton and is rapamycin insensitive. *Nat Cell Biol* 6, 1122-1128.
- [0359]** Jolliffe, L T. (2002). *Principal component analysis*, 2nd edn (New York: Springer).
- 35 **[0360]** Knight, Z. A., Chiang, G. G., Alaimo, P. J., Kenski, D. M., Ho, C. B., Coan, K., Abraham, R. T., and Shokat, K. M. (2004). Isoform-specific phosphoinositide 3-kinase inhibitors from an arylmorpholine scaffold. *Bioorg Med Chem* 12, 4749-4759.
- [0361]** Lakshmanan, J., Elmendorf, J. S., and Ozcan, S. (2003). Analysis of insulin-stimulated glucose uptake  
40 in differentiated 3T3-L1 adipocytes. *Methods Mol Med* 83, 97-103.
- [0362]** Lombardino, J. G. (1965). Preparation and new reactions of imidazo[1,2-a]pyridines. *Journal of Organic Chemistry* 30, 2403-2407.
- 45 **[0363]** Mathworks (2004). *Statistics Toolbox: For use with MATLAB. User's Guide, Version 5. Chapter 7: Principal Component Analysis: Mathworks*.
- [0364]** Mhaske, S. B., and Argade, N. P. (2004). Regioselective quinazolinone-directed ortho lithiation of quinazolinoylquinoline: practical synthesis of naturally occurring human DNA topoisomerase I poison luotonin a and  
50 luotonins B and E. *J Org Chem* 69, 4563-4566.
- [0365]** Morris, J., Wishka, D. G., and Fang, Y. (1994). A cyclodehydration route to 2-aminochromones. *Synthetic Communications* 24, 849-858.
- 55 **[0366]** Serunian, L. A., Auger, K. R., and Cantley, L. C. (1991). Identification and quantification of polyphosphoinositides produced in response to platelet-derived growth factor stimulation. *Methods Enzymol* 198, 78-87.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre los compuestos que tienen la fórmula siguiente:



(I)

5

en el que:

$R^1$  es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido con  $R^3$ , heteroalquilo no sustituido o sustituido con  $R^3$ , cicloalquilo no sustituido o sustituido con  $R^3$ , heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con  $R^3$  o heteroarilo no sustituido o sustituido con  $R^3$ ;

$R^2$  es heteroarilo sustituido con  $R^4$ ;

$R^3$  es halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^5$ ,  $-S(O)_nR^6$ ,  $-NR^7R^8$ ,  $-C(O)R^9$ ,  $=N-NH_2$ ,  $-NR^{10}-C(O)R^{11}$ ,  $-NR^{12}-C(O)-OR^{13}$ ,  $-C(O)NR^{14}R^{15}$ ,  $-NR^{16}S(O)_2R^{17}$ ,  $-S(O)_2NR^{18}$ , alquilo no sustituido o sustituido con  $R^{19}$ , heteroalquilo no sustituido o sustituido con  $R^{19}$ , cicloalquilo no sustituido o sustituido con  $R^{19}$ , heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con  $R^{19}$ , arilo no sustituido o sustituido con  $R^{19}$  o heteroarilo no sustituido o sustituido con  $R^{19}$ , en el que n es un número entero de 0 a 2;

$R^4$  es halógeno,  $-CN$ ,  $-OR^{20}$  o  $-NR^{22}R^{23}$ ;

$R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido con  $R^{35}$ , heteroalquilo no sustituido o sustituido con  $R^{35}$ , cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido o sustituido con  $R^{35}$ , arilo no sustituido o sustituido con  $R^{35}$  o heteroarilo no sustituido o sustituido con  $R^{35}$ ;

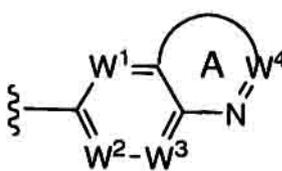
25

$R^{20}$ ,  $R^{22}$  y  $R^{23}$  son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido o heteroalquilo no sustituido;

$R^{19}$ ,  $R^{34}$  y  $R^{35}$  son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

30

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es:



(III),

35 en el que:

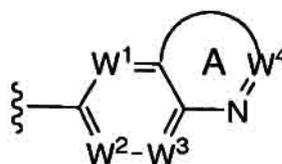
$W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son independientemente  $=CH-$ ,  $=CR^4-$  o  $=N-$ ;

en el que al menos uno entre  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  es  $=CR^4-$ ; y

40

el anillo A es un heteroarilo sustituido o no sustituido.

3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R^2$  es:



(III),

45

en el que:

$W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  son independientemente =CH-, =CR<sup>4</sup>- o =N-;

5 en el que al menos uno entre  $W^1$ ,  $W^2$ ,  $W^3$  y  $W^4$  es =CR<sup>4</sup>-; y

el anillo A es un anillo de 6 ó 7 miembros parcial o totalmente no saturado.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que:

10

R<sup>2</sup> es piridinilo sustituido con R<sup>4</sup>, pirimidinilo sustituido con R<sup>4</sup>, tiofenilo sustituido con R<sup>4</sup>, furanilo sustituido con R<sup>4</sup>, indolilo sustituido con R<sup>4</sup>, benzoxadiazolilo sustituido con R<sup>4</sup>, benzodioxolilo sustituido con R<sup>4</sup>, benzodioxanilo sustituido con R<sup>4</sup>, tianaftanilo sustituido con R<sup>4</sup>, pirrolopiridinilo sustituido con R<sup>4</sup>, indazolilo sustituido con R<sup>4</sup>, quinolinilo sustituido con R<sup>4</sup>, quinoxalinilo sustituido con R<sup>4</sup>, piridopirazinilo sustituido con R<sup>4</sup>, quinazolinonilo sustituido con R<sup>4</sup>, cromenonilo sustituido con R<sup>4</sup>, benzoisoxazolilo sustituido con R<sup>4</sup>, imidazopiridinilo sustituido con R<sup>4</sup>, benzofuranilo sustituido con R<sup>4</sup>, dihidro-benzofuranilo sustituido con R<sup>4</sup>, dihidro-benzodioxinilo sustituido con R<sup>4</sup>, benzoimidazonilo sustituido con R<sup>4</sup> o benzotiofenilo sustituido con R<sup>4</sup>.

15

5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es pirrolopiridinilo sustituido con R<sup>4</sup>, quinolinilo sustituido con R<sup>4</sup>, indazolilo sustituido con R<sup>4</sup>, indolilo sustituido con R<sup>4</sup>.

20

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, cicloalquilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, arilo no sustituido o heteroarilo no sustituido.

25

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>1</sup> es alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>.

30

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup> o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>1</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup> o ciclopentilo no sustituido o sustituido con R<sup>3</sup>.

35

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R<sup>1</sup> es metilo o alquilo ramificado C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> no sustituido.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6: en el que R<sup>1</sup> es isopropilo.

40

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R<sup>3</sup> es alquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>, cicloalquilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup> o arilo no sustituido o sustituido con R<sup>19</sup>.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sup>19</sup> es alquilo no sustituido o cicloalquilo no sustituido.

45

14. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R<sup>19</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> no sustituido o ciclopentilo no sustituido.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R<sup>1</sup> es isopropilo y R<sup>2</sup> es 5-hidroxiindol-2-ilo.

50

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

55

17. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad seleccionada entre un trastorno de la resorción ósea, leucemia mielógena crónica, inflamación anómala, enfermedad autoinmunitaria, trombosis, asma o cáncer.

60

19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en un procedimiento de tratamiento de una enfermedad seleccionada entre: enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer ovárico, rhabdomyosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulinooma pancreático maligno, tumor carcinoide maligno, cáncer de la vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer tiroideo, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del aparato genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer corticosuprarrenal,

65

neoplasias del páncreas endocrino y exocrino, y cáncer de próstata; o una enfermedad seleccionada entre cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o carcinoma broncopulmonar no microcítico.

- 5 20. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre un trastorno de la resorción ósea, leucemia mielógena crónica, inflamación anómala, enfermedad autoinmunitaria, trombosis, asma o cáncer.
21. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre: enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, mieloma múltiple, neuroblastoma, cáncer ovárico, rabdomiosarcoma, trombocitosis primaria, macroglobulinemia primaria, tumores cerebrales primarios, cáncer, insulinooma pancreático maligno, tumor carcinoide maligno, cáncer de la vejiga urinaria, lesiones cutáneas premalignas, cáncer testicular, linfomas, cáncer tiroideo, neuroblastoma, cáncer esofágico, cáncer del aparato genitourinario, hipercalcemia maligna, cáncer endometrial, cáncer corticosuprarrenal, neoplasias del páncreas endocrino y exocrino, y cáncer de próstata; o una enfermedad seleccionada entre cáncer de hígado, cáncer de colon, cáncer de mama, melanoma, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica o carcinoma broncopulmonar no microcítico.
- 10
- 15

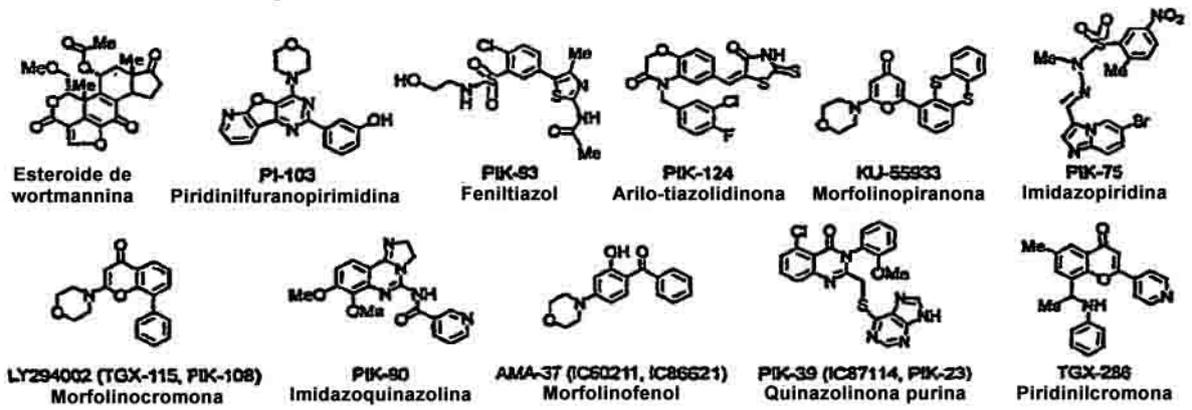
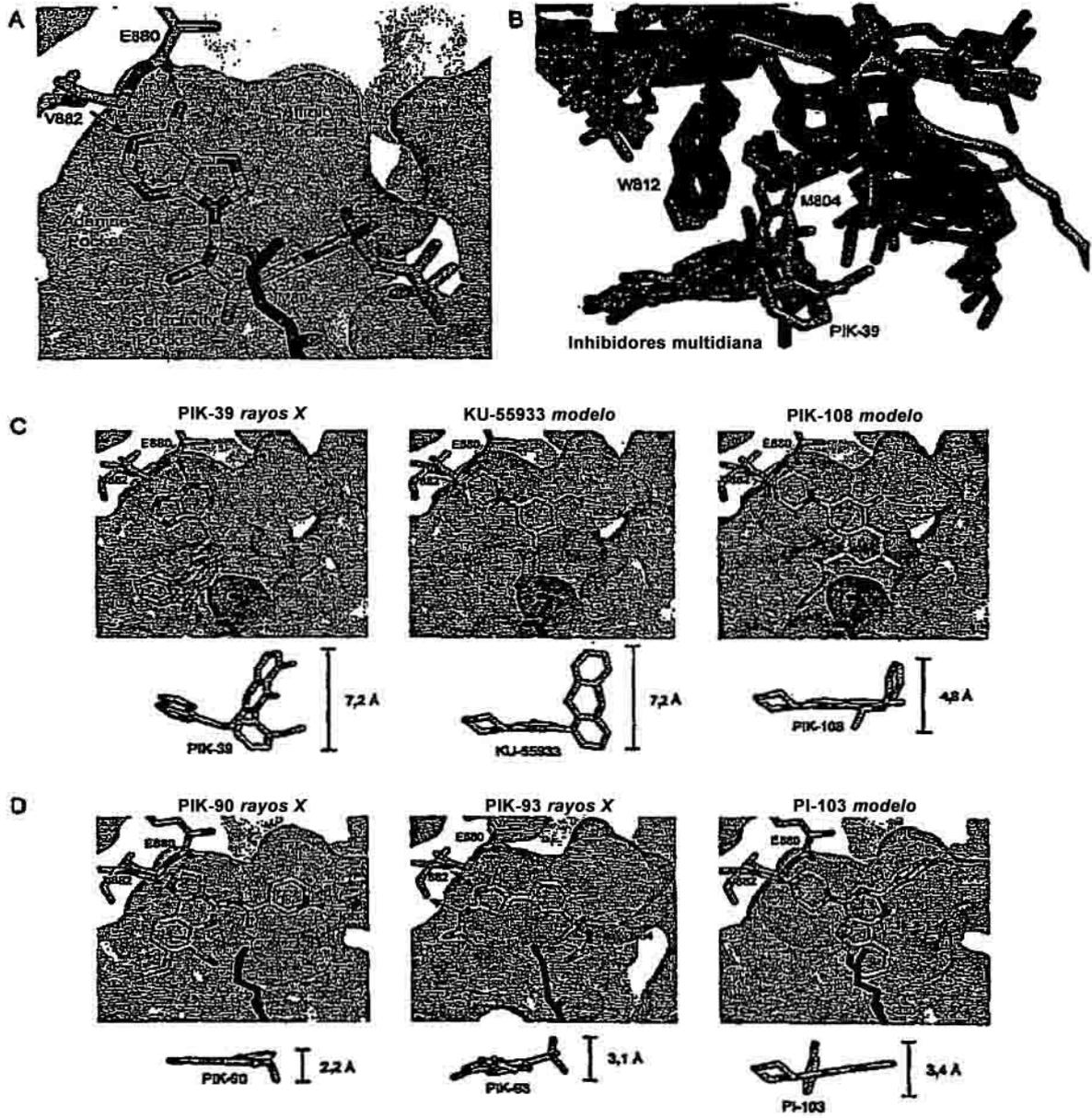


FIG. 1



**FIG. 2**

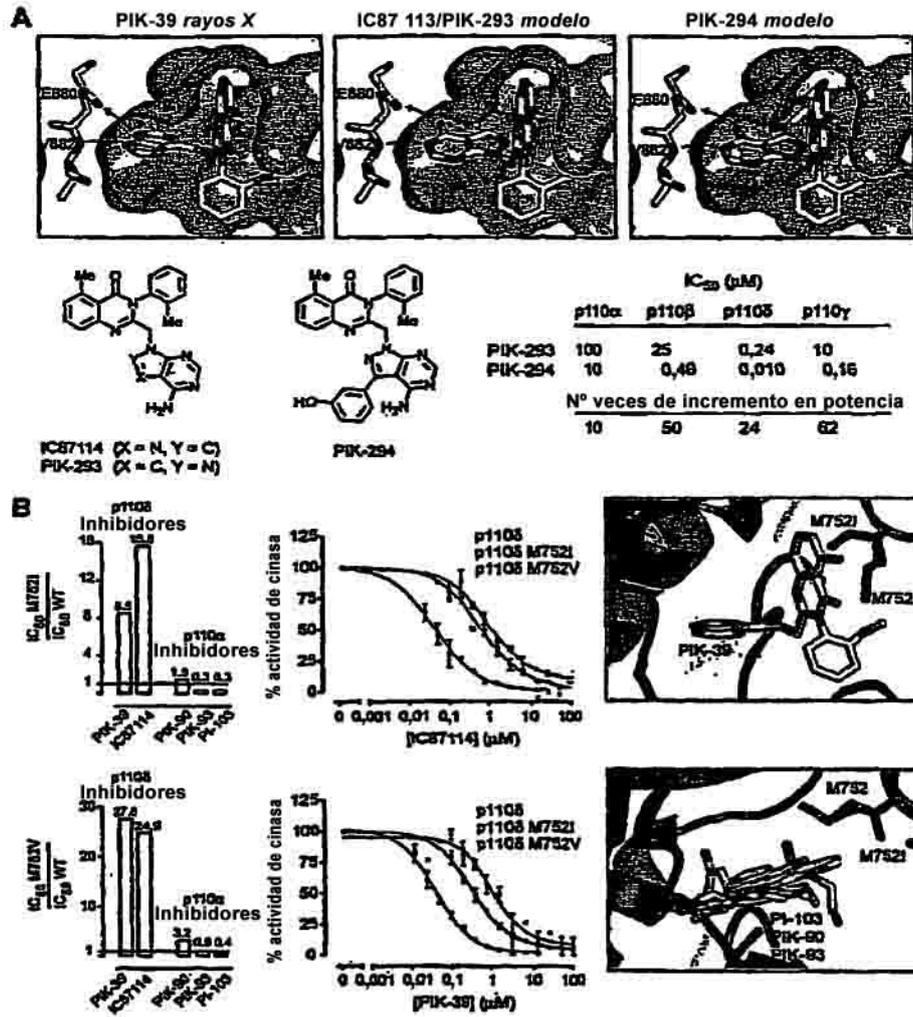
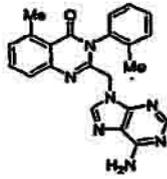


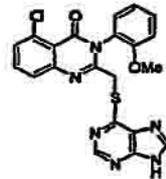
FIG. 3

Inhibidor de PI3-K

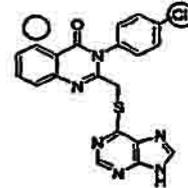
Análogo inactivo



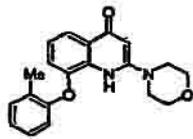
IC87114



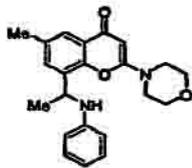
PIK-39



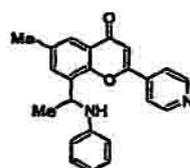
PIK-31



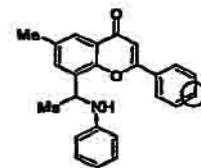
TGX-115



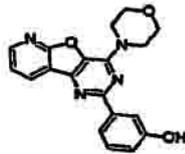
PIK-108



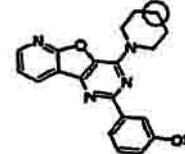
TGX-286



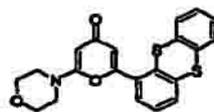
PIK-73



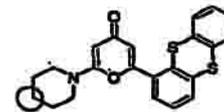
PI-103



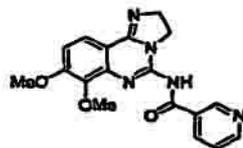
PIK-112



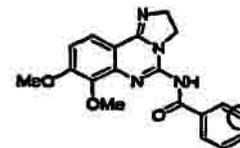
KU-55933



KU-58050



PIK-90



PIK-95

FIG. 4

	PIK23	TGX115	AMA37	PKC39	IC87114	TGX288	PIK75	PKC90	PIK93	PIK108	PI-103	PK124	KU-65339
<b><u>PI3Ks</u></b>													
p110 $\alpha$	>200	81	32	>200	>200	4,5	0,0058	0,011	0,039	2,6	0,008	0,023	3,3
p110 $\beta$	42	0,13	3,7	11	16	0,12	1,3	0,35	0,59	0,057	0,088	1,1	1,2
p110 $\delta$	0,097	0,63	22	0,18	0,13	1	0,51	0,058	0,12	0,26	0,048	0,34	0,72
p110 $\gamma$	50	100	100	17	61	10	0,076	0,018	0,018	4,1	0,15	0,054	9,8
PI3KC2 $\alpha$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-10	0,047	-16	-100	-1	0,14	ND
PI3KC2 $\beta$	100	50	>100	100	>100	-100	-1	0,084	0,14	-20	0,026	0,37	ND
PI3KC2 $\gamma$	>100	100	50	100	>100	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
hVPS34	-50	5,2	>100	>100	>100	3,1	2,6	0,83	0,32	-5	2,3	10	-10
<b><u>PI4Ks</u></b>													
PI4KII $\alpha$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PI4KIII $\alpha$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	0,83	1,1	-50	>100	>100	>100
PI4KIII $\beta$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-50	3,1	0,019	>100	-50	>100	>100
<b><u>PIKKs</u></b>													
ATR	>100	>100	>100	>100	>100	>100	21	15	17	>100	0,85	2	20
ATM	>100	20	ND	>100	>100	>100	2,3	0,61	0,49	35	0,92	3,9	0,005
DNA-PK	>100	1,2	0,27	>100	>100	-50	0,002	0,013	0,054	0,12	0,002	1,5	10
mTORC1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	-1	1,05	1,38	-10	0,02	9	-20
mTORC2	>101	>100	>100	>100	>100	ND	-10	ND	ND	ND	0,063	ND	>100
<b><u>PIPKs</u></b>													
PI4P5KI $\alpha$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PI4P5KI $\beta$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
PI3P4KI $\beta$	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	ND

FIG. 5

	TGX115	AMA37	PIK39	IC87114	TGX286	PIK75	PIK90	PIK93	PH03	PIK124	KU55933
<b>Abi</b>	121,2	128,5	99,9	103,6	100,0	97,9	103,4	99,6	100,8	109,1	100,3
<b>Abi (T315I)</b>	141,2	127,4	110,5	99,4	108,5	121,6	111,3	126,0	108,1	87,5	105,3
<b>Akt1</b>	126,6	125,7	136,4	122,2	114,0	(10)	140,2	112,6	108,5	94,8	114,0
<b>Akt1 (<math>\Delta</math>PH)</b>	91,4	77,3	81,0	89,6	94,7	(10)	122,4	122,2	123,1	93,3	116,5
<b>Akt2</b>	98,8	115,0	110,5	116,5	109,7	80,7	119,8	117,4	114,7	114,7	98,2
<b>Akt2 (<math>\Delta</math>PH)</b>	104,4	94,4	111,3	117,8	117,3	95,0	108,5	110,7	112,6	98,7	100,2
<b>Akt3</b>	97,6	106,6	94,2	111,0	102,9	(2,9)	113,3	96,4	103,5	93,0	95,1
<b>CamKII</b>	111,4	121,9	122,1	115,4	118,8	119,8	116,1	120,4	127,6	135,5	121,8
<b>CDK1/cyc.B</b>	103,0	114,0	115,5	116,0	120,3	61,6	126,8	124,5	142,3	110,7	101,2
<b>CDK2/cyc.A</b>	105,3	99,7	105,6	102,4	103,1	(1,2)	100,9	98,1	98,5	104,9	97,4
<b>Chk1</b>	119,9	104,0	105,2	103,0	104,1	98,4	102,9	99,7	92,3	107,9	81,4
<b>CK1</b>	99,7	99,2	100,1	98,1	91,3	(3,0)	97,8	100,2	84,8	104,6	94,1
<b>CK2</b>	103,3	106,6	99,6	111,7	111,2	82,2	103,1	113,2	108,1	78,5	105,4
<b>Erk1</b>	96,7	99,3	87,6	93,7	99,0	77,9	98,8	98,6	92,0	97,6	104,6
<b>Erk2</b>	107,7	102,5	108,2	104,7	106,9	94,3	102,0	103,2	98,8	98,0	102,1
<b>FAK</b>	105,5	105,5	106,4	110,1	102,8	(10)	100,0	101,8	101,6	102,6	107,3
<b>Fyn</b>	145,7	131,3	115,7	105,3	111,3	(10)	126,1	127,2	114,2	113,4	116,0
<b>GRK2</b>	113,5	117,3	112,6	118,7	118,1	115,6	120,2	110,9	110,3	87,8	108,6
<b>GSK3<math>\beta</math></b>	114,0	107,3	101,5	104,7	96,1	(4,4)	85,6	104,0	105,5	97,6	102,0
<b>Hck</b>	104,8	102,2	101,1	93,0	84,9	(10)	94,7	94,9	94,9	87,2	104,1
<b>Insulina R.</b>	108,4	113,4	113,6	115,7	112,1	99,5	102,8	109,8	106,0	109,9	109,7
<b>JNK1<math>\alpha</math>1</b>	99,8	95,5	92,1	88,5	93,8	97,8	94,2	87,2	83,6	96,9	99,6
<b>JNK2<math>\alpha</math>1</b>	104,8	104,8	116,7	107,1	88,1	88,1	90,5	88,1	81,0	85,7	85,7
<b>JNK2<math>\alpha</math>2</b>	95,4	101,6	90,8	87,7	89,3	86,2	83,1	98,5	76,9	89,3	95,4
<b>IRAK4</b>	112,7	98,9	100,1	83,1	95,0	(0,9)	94,9	85,9	105,6	175,4	74,2
<b>NEK2</b>	125,2	99,1	98,6	114,3	126,4	106,9	103,4	110,1	120,9	118,5	106,5
<b>PKA</b>	105,4	94,0	108,1	108,6	107,3	(10)	103,1	105,6	102,5	104,3	104,1
<b>PKC<math>\delta</math></b>	103,9	104,9	103,9	104,6	104,9	114,3	100,7	103,7	101,2	105,5	103,7
<b>PKC<math>\epsilon</math></b>	108,9	111,9	111,9	114,1	111,5	(10)	105,2	103,4	103,4	106,0	104,6
<b>PKM1</b>	111,2	101,9	97,4	113,4	114,4	111,0	110,4	116,7	107,5	109,4	130,7
<b>PLK1</b>	122,7	118,9	117,4	109,6	107,6	93,7	107,6	111,1	106,2	96,0	84,9
<b>p38</b>	101,2	102,8	108,5	104,1	100,9	100,3	98,5	102,9	99,8	102,6	101,4
<b>Src</b>	111,7	109,0	109,6	113,3	98,4	(10)	103,7	116,1	100,6	102,7	114,7
<b>Src (T338I)</b>	112,8	101,3	97,9	95,7	86,4	80,4	109,5	111,5	113,4	112,5	113,0
<b>WNK1</b>	107,5	108,0	109,6	109,0	119,3	101,1	108,6	110,0	104,1	108,3	104,7
<b>Zap70</b>	123,6	121,1	130,4	110,5	130,0	179,5	115,6	115,4	117,7	100,4	99,3

FIG. 6

```

1  MPPGVDCPME FWTKEENQSV VVDFLLPTGV YLNPVSRNA NLSTIKQLLW HRAQYEPLFH
61  MMSGPEAYVF TCINQTAEQQ ELEDEQRRLC DVQFFLPVLR LVAREGDRVK KLINSQISLL
121 IGKGLHEFDS LCDPEVNDFR AKMCQFCBEA AARRQQLGWE AWLQVFFPLQ LEPSAQTWGP
181 GTLRLPNRAL LVNVKPEGSE ESFTFQVSTK DVPLALMACA LRKKATVFRQ PLVEQPEDYT
241 LQVNGRHEYL YGNYPLCQFQ YICSCLSHGL TPHLTMVHSS SILAMRDEQS NPAPQVQKPR
301 AKPPPPIPAKK PSSVSLWSLE QPFRIELIQG SKVNADERMK LVVQAGLFHG NEMLCRTVSS
361 SEVSVCSEPV WKORLEFDIN ICDLPRMARL CFALYAVIEK AKKARSTKKK SKRADCPIAW
421 ANLMLFDYKD QLKTGERCLY MWPSVPDEKG ELLNPTGTVR SNFNFTDSAAA LLICLPEVAP
481 HPVYYPALEK ILELGRHSEC VHVTEEEQLQ LRETLERRGS GELYEHKDL VWKLRHEVQE
541 HFPEALARLL LVTKWNKHED VAQMLYLLCS WPELVLVLSAL ELLDFSFDDC HVGSFVAKSL
601 RKLTDDELFO YLLQLVQVLK YESYLDCELT KFLLDRALAN RKIGHFLFWH LRSEMHVPSV
661 ALRFGLILEA YCRGSTHMK VLMKQGEALS KLKALNDFVK LSSQRTPKPO TKELMHLCMR
721 QEAYLEALSH LQSPLDPSTL LAEVCVEQCT FMSKMKPLW IMYSNEEAGS GGSVGIIFKN
781 GDDLRLQDMLT LQMIQLMDVL WRQEGDLDRM TPYGCLPTGD RTGLIEVVLK SDTIANIQLN
841 KSNMAATAAF NKDALLNWLK SKNPGELDR AIEEFTLSCA GYCVATVVLG IGDHSDNIM
901 IRESGQLFHI DFGHFLGNFK TKPGINRERV FFILTYDFVH VIQQGKTNNS EKPERFRGYC
961 ERAYTILRRH GLLFLHLFAL MRAAGLPELS CSKDIQYLKD SLALGRTEEE ALKHFRVKFN
1021 EALRESWKTK VNWLAHNVSK DNRQ

```

**FIG. 7**

```

1   melenykqpv vlredncrrr rnkprsaas slssmelipi efvlptsqrk ckspetallh
61  vaghgnveqm kaqvwlrals tsvaadfyhr lqphhflily qkkgqweiy dkyqvvtld
121 clrywkatrh spgqihlvqr hppseesqaf qrqltaligy dvtdivsnvd deleftrrgl
181 vtprmaevas rdpklyamhp wvtskplpey lwkkiannci fivihrstts qtikvspddt
241 pgailqsfft kmakkslmd ipesqseqdf vlrvcgrdey lvgetpikmf qvwrhclknq
301 eeihvvlftp pdpaldevrk eewplvddct gvtgyheqlt inhgdhesvf tvslwcdcrk
361 frvkiргidi pvlprntdlr vfvcaniqhg qqvlcqrts pkpfteevlw nwwlefsiki
421 kdлpkgalln lqiycgkapa lsskasaesp sseskgkvql lyyvnlldid hrflrrgey
481 vlhmqisgk gedqgsfnad kltsatnpdk ensmsisill dnychpialp khqptpdpqg
541 drvraempnq lrkqleaiaa tdpnpltae dkellwhfry eslkhpkayp klfssvkwgq
601 qeivaktyql larrevwdqs aldvgltmql ldcnfsdenv raiavqkles ledddvhlhl
661 lqlvqavkfe pyhdsalarf llkrglrnkr ighflfwflr seiaqsrbyq qrfavileay
721 lrgcgtamlh dftqqvqvie mlqkvtldik slsaekyavs sqvisqlkqk lenlqnsqlp
781 esfrvpydpg lkagalaiek ckvmaskkcp lwlefkcadp talsnetigi ifkhgddlrq
841 dmlilqilri mesiwetesl dlcllpygci stgdkigmie ivkdattiak lqqstvgntg
901 afkdevlnhw lkekspteek fqaaverfvy scagycvatf vlgigdrhnd nimitetgnl
961 fhidfghilg nyksflgink ervpfvltpd flfvmgtsgk ktsphfqkfq dicvkaylal
1021 rhhtnllilil fsmmlmtgmp qltskediey irdaltvgkm eedakkyfld qievcrdkgw
1081 tvqfnwflhl vlgikqgekha sa

```

FIG. 8

```

1   MPPRPSSGEL WGIHLMPPRI LVECLLENGM IVTLECLREA TLITIKHELF KEARKYPLHQ
61  LLQDESSYIF VSVTQEAERE EFFDETRRLC DLRLFQPFLLK VIEPVGNREE KILNREIGFA
121 IGMFVCEFDL VKDPEVQDFR RNILNVCKEA VDLRLDLSPH SRAMYVYPPN VESSPELPHK
181 IYNKLDKQGI IVVIWVIVSP NNDKQKYTLK INHDCVPEQV IAEAIRKCTR SMLLSSEQLK
241 LCVLEYQGKY ILKVCGCDEY FLEKYPLSQY KYIRSCIMLG RMPNLMLMAK ESLSYQLPMD
301 CFTMPSYSRR ISTATPYMNG ETSTKSLWVI NSALRIKILC ATYVNVNIRD IDKIYVRTGI
361 YHGGEPLCDN VNTQRVPCSN PRWNEWLNVD IYIPDLPRAA RLCLSICSVK GRKGAKEEHC
421 PLAWGNINLF DYTDTLVSGK MALNLWVPH GLEDLLNPIG VTGSNPKNKET PCLELEFDWF
481 SSVVKFPDMS VIEEHANWSV SREAGFSYSH AGLSNRLARD NELRENDKEQ LKAISTRDPL
541 SEITEQEKDF LWSHRHYCVT IPEILPKLL SVKWSNRDEV AQMYCLVKDW PPIKPEQAME
601 LLDCNYFDPM VRGFAVRCLF KYLTDDKLSQ YLIQLVQVLK YBOYLDNLLV RFLKKGALTN
661 ORIGHFFFWH LKSEMHNKTV SQRFGLLLES YCRACGMYLK HLNROVEAME KLINLTDILK
721 QEKKDETQKV QMKFLVEQMR RPDFMDALQG FLSPLNPAHQ LGNLRLEECR IMSSAKRPLW
781 LNWENPDIMS ELLFONNEII FKNGDDLROD MLTLQIIRIM ENIWQNOGLD LRMLPYGCLS
841 IGDCVGLIEV VRNSHTIMQI QCKGGLKGAJ QFNSTLHQW LKDKNKGEIY DAIDLFTRS
901 CAGYCVATFI LGIGDRHNSN IMVKDDGQLF HIDFGHFLDH KKKKFGYKRE RVPFVLTQDF
961 LIVISKGAQE CTKTREPERF QEMCYKAYLA IRQHANLFIN LFSMMLGSGM PELQSFDDIA
1021 YIRKTLALDK TEQEALFYFM KQMNDAHGG WTTKMDWIFH TIKQHALN

```

FIG. 9

```

1   MCFSFIMPPA MADILDIWAV DSQIASDGSI PVDFLPTGI YIQLEVPREA TISYIKQMLW
61  KQVHNYPMFN LLMDIDSYMF ACVNQTAVYE ELEDETRRLC DVRPFLPVLK LVTRSCDPGE
121 KLDISKIGVLI GKGLHEFDSL KDPEVNEFRR KMRKFSEEKI LSLVGLSWMD WLKQYTPPEH
181 EPSIPENLED KLYGGKLIVA VHFENCQDVF SFQVSPNMNP IKVNELAIQK RLTIHGKEDE
241 VSPYDYVLQV SGRVEYVFGD HPLIQFYIR NCVMNRALPH FILVECCIK KMYEQEMIAI
301 EAAINRNSSN LPLPLPKKT RIISHWENN NPFQIVLVKG NKLNTEETVK VHVRAGLFHG
361 TELLCKTIVS SEVSGKNDHI WNEPLEFDIN ICDLPRMARL CFAVYAVLDK VKTKKSTKTI
421 NPSKYQTIRK AGKVHYVPAW VNTMVDFKQ QLRTGDIILH SWSSFPDELE EMLNPMGTVQ
481 INPYTENATA LHVKFPENKK QPYYPFDK IIEKAAEIAS SDSANVSSRG GKICFLPVLKE
541 ILDRDPLSQL CENEMDLIWT LRQDCREIFP QSLPKLLLSI KWNKLEDVAQ LQALLQIWPK
601 LPPREALELL DFNYPDQYVR EYAVGCLRQM SDEELSQYLL QLVQVLKYEP PLDCALSRFL
661 LERALGNRRI GQFLFWHLRS EVHIPAVSVQ FGVILEAYCR GSVGHMKVLS KQVEALNKLK
721 TINSLIKUNA VKLNRAKGKE AMHTCLKQSA YREALSDLQS PLNPCVILSE LYVEKCKYMD
781 SKMKPLWLVI NNKVFGEDEV GVIKNGDDL RQDMLTLQML RIMDLLWKEA GLDLRMLPYG
841 CLATGDRSGL IEVVSTSETI ADIQLNSSNV AAAAAFNKDA LLNWLKEYNS GDDLDRAIIE
901 FTLSCAGYCV ASYVLGIGDR HSDNIMVKKT GQLFHIDFGH ILGNFKSKFG IKREIVPFIL
961 TYDFIHVIQQ GKTGNTEKFG RFRQCCEDAY LILRRHGNLF ITLFAFMLTA GLPELTSVKD
1021 IQYLKDSLAL GKSEEEALKQ FKQKFEALR ESWTTKVNWM AHTVRKDYRS

```

**FIG. 10**