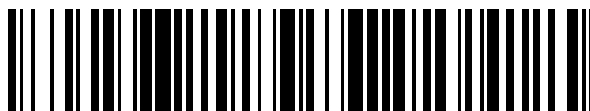


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 365**

51 Int. Cl.:

**C07D 487/04** (2006.01)

**C07D 519/00** (2006.01)

**A61K 31/505** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.01.2009 E 09706948 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.07.2014 EP 2252616**

54 Título: **Compuestos de pirazolopirimidina que inhiben PI3K y métodos de uso**

30 Prioridad:

**30.01.2008 US 24813**

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

**15.09.2014**

73 Titular/es:

**GENENTECH, INC. (50.0%)  
1 DNA Way  
South San Francisco, CA 94080, US y  
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (50.0%)**

72 Inventor/es:

**DOTSON, JENNAFER;  
HEFFRON, TIM;  
OLIVERO, ALAN;  
SUTHERLIN, DANIEL P.;  
WANG, SHUMEI;  
ZHU, BING-YAN;  
CHUCKOWREE, IRINA;  
FOLKES, ADRIAN y  
WAN, NAN CHI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 494 365 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Compuestos de pirazolopirimidina que inhiben PI3K y métodos de uso

**Campo de la invención**

5 La invención se refiere en general a compuestos con actividad anticancerosa y más específicamente a compuestos que inhiben la actividad PI3 quinasa. La invención también se refiere a métodos para utilizar los compuestos en el diagnóstico o el tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamífero, o afecciones patológicas asociadas.

**Antecedentes de la invención**

10 El fosfatidilinositol (abreviado en lo sucesivo como "PI"), es uno de los numerosos fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que el PI juega un papel importante en la transducción de señal intracelular. La señalización celular a través de fosfoinosítidos fosforilados en 3' ha sido implicada en una variedad de procesos celulares, p. ej., transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación, e inmunidad (Rameh et al., (1999) J. Biol. Chem., 274:8347-8350). La enzima responsable de la generación de estos productos de señalización fosforilados, la fosfatidilinositol 3-quinasa (también referida como PI 3-quinasa o PI3K), fue identificada originalmente como una actividad asociada con oncoproteínas virales y tirosina quinasa receptoras del factor de crecimiento que fosforilan fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al., (1992) Trends Cell Biol. 2:358-60).

15 Las fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) son quinasa lipídicas que fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo del anillo de inositol (Whitman et al., (1988) Nature, 332:664). Los fosfolípidos fosforilados en la posición 3 (PIP3) generados por las PI3-quinasa actúan como segundos mensajeros reclutando quinasa con dominios de unión a lípidos (incluyendo las regiones de homología con plekstrina (PH)), tales como Akt y la quinasa 1 dependiente de fosfoinosítido (PDK1). La unión de Akt a los PIP3 de la membrana ocasiona la translocación de Akt a la membrana plasmática, poniendo en contacto Akt con PDK1, que es responsable de la activación de Akt. La fosfatasa supresora de tumores, PTEN, desfosforila PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-quinasa Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares, incluyendo la regulación del ciclo celular, la proliferación, la supervivencia, la apoptosis y la motilidad y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y la inflamación inmunitaria (Vivanco et al., (2002) Nature Rev. Cancer 2:489; Phillips et al., (1998) Cancer 83:41).

20 La principal isoforma de la PI3-quinasa en el cáncer es la PI3-quinasa de clase I, p110 $\alpha$  (alfa) (Patente de los Estados Unidos Núm. 5.824.492; Patente de los Estados Unidos Núm. 5.846.824; Patente de los Estados Unidos Núm. 6.274.327). Otras isoformas están implicados en las enfermedades cardiovasculares e inflamatorias inmunitarias (Workman P (2004) Biochem Soc Trans 32:393-396; Patel et al., (2004) Proceedings of the American Association of Cancer Research (Resumen LB-247) 95<sup>a</sup> Reunión Anual, 27-31 de Marzo, Orlando, Florida, Estados Unidos; Ahmadi K y Waterfield MD (2004) Encyclopedia of Biological Chemistry (Lennarz WJ, Lane MD eds) Elsevier/Academic Press).

25 La ruta de la PI3 quinasa/Akt/PTEN es una diana atractiva para el desarrollo de fármacos contra el cáncer puesto que cabría esperar que tales agentes inhibieran la proliferación, revirtieran la represión de la apoptosis y superaran la resistencia a agentes citotóxicos en las células cancerosas. Se ha informado sobre inhibidores de PI3 quinasa (Yaguchi et al., (2006) Jour. of the Nat. Cancer Inst. 98(8):545-556; Patente de los Estados Unidos Núm. 7173029; Patente de los Estados Unidos Núm. 7037915; Patente de los Estados Unidos Núm. 6608056; Patente de los Estados Unidos Núm. 6608053; Patente de los Estados Unidos Núm. 6838457; Patente de los Estados Unidos Núm. 6770641; Patente de los Estados Unidos Núm. 6653320; Patente de los Estados Unidos Núm. 6403588; Patente de los Estados Unidos Núm. 6703414; documento WO 97/15658; documento WO 2006/046031; documento WO 2006/046035; documento WO 2006/046040; documento WO 2007/042806; documento WO 2007/042810; documento WO 2004/017950; Patente de los Estados Unidos Núm. 2004/092561; documento WO2004/007491; documento WO 2004/006916; documento WO2003/037886; Patente de los Estados Unidos Núm. 2003/149074; documento WO 2003/035618; documento WO2003/034997; Patente de los Estados Unidos Núm. 2003/158212; Patente Europea Núm. 1417976; Patente de los Estados Unidos Núm. 2004/053946; Patente Japonesa Núm. 2001247477, Patente Japonesa Núm. 08175990, Patente Japonesa Núm. 08176070).

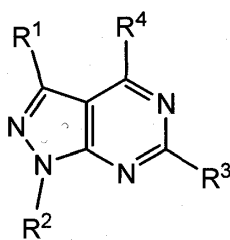
30 Ciertos compuestos de tienopirimidina tienen actividad de unión a p110 alfa, actividad inhibidora de PI3 quinasa e inhiben el crecimiento de las células cancerosas (documento WO 2006/046031; documento WO 2007/122410; documento WO 2007/127183; documento WO 2007/129161; Patente de los Estados Unidos Núm. de Serie 11/951.189, "PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE", Castanedo et al., Fecha de Presentación 5 de Diciembre de 2007; Patente de los Estados Unidos Núm. de Serie 11/951.203, "PHOSPHOINOSITIDE 3-KINASE INHIBITOR COMPOUNDS AND METHODS OF USE", Bayliss et al., Fecha de Presentación 5 de Diciembre de 2007). Además, el documento WO 2006/046023 describe la actividad de ciertas pirimidinas condensadas, incluyendo purinas, como inhibidores de proteína quinasa A y proteína quinasa B.

**Compendio de la invención**

La invención se refiere en general a compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidinas de Fórmula I con actividad anticancerosa, y más específicamente con actividad inhibidora de PI3 quinasa. Ciertos trastornos hiperproliferativos se caracterizan por la modulación de la función de la PI3 quinasa, por ejemplo por medio de mutaciones o expresión en exceso de las proteínas. Por consiguiente, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos tales como el cáncer. Los compuestos pueden inhibir el crecimiento tumoral en mamíferos y pueden ser útiles para el tratamiento de pacientes humanos con cáncer.

La invención también se refiere a métodos de uso de los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidinas de Fórmula I para el diagnóstico o el tratamiento in vitro, in situ, e in vivo de células de mamífero, organismos, o afecciones patológicas asociadas.

Los compuestos de Fórmula I incluyen:



I

y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los diversos sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> son los definidos en la presente memoria.

Otro aspecto de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de pirazolo[3,4-d]pirimidina de Fórmula I y un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para inhibir la actividad PI3 quinasa, que comprenden poner en contacto una PI3 quinasa con una cantidad inhibidora eficaz de un compuesto de fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para prevenir o tratar una enfermedad o trastorno hiperproliferativos modulados por PI3 quinasa, que comprenden administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de tal enfermedad o trastorno hiperproliferativos incluyen, pero no se limitan a cáncer.

Otro aspecto de la invención proporciona métodos para prevenir o tratar un trastorno hiperproliferativo, que comprenden administrar a un mamífero que necesite tal tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o combinado con uno o más compuestos adicionales que tienen propiedades anti-hiperproliferativas.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de uso de un compuesto de esta invención para tratar una enfermedad o afección hiperproliferativas moduladas por PI3 quinasa en un mamífero.

Un aspecto adicional de la invención consiste en el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección moduladas por PI3 quinasa en un mamífero.

Otro aspecto de la invención incluye kits que comprenden un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un recipiente, y opcionalmente, un prospecto o etiqueta que indica un tratamiento.

Otro aspecto de la invención incluye métodos para preparar, métodos para separar, y métodos para purificar compuestos de Fórmula I.

Otro aspecto de la invención incluye intermedios novedosos útiles para preparar compuestos de Fórmula I.

Las ventajas adicionales y las nuevas características de esta invención se expondrán en parte en la siguiente descripción, y en parte se harán evidentes para los expertos en la técnica tras el examen de la siguiente memoria descriptiva o se pueden aprender por la práctica de la invención. Las ventajas de la invención se pueden entender y alcanzar por medio de instrumentos, combinaciones, composiciones, y métodos particularmente señalados en las reivindicaciones adjuntas.

### Descripción detallada de realizaciones ilustrativas

A continuación se hará referencia en detalle a ciertas realizaciones de la invención, cuyos ejemplos se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas. Si bien la invención se describirá junto con las realizaciones enumeradas, se entenderá que no se pretende que limiten la invención a esas realizaciones. Por el contrario, se pretende que la invención cubra todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que pueden incluirse dentro del alcance de la presente invención definido por las reivindicaciones. Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente memoria, que se podrían utilizar en la práctica de la presente invención. La presente invención no está limitada en modo alguno a los métodos y materiales descritos. En caso de que uno o más de las publicaciones, patentes, y materiales similares incorporados difieran de o contradigan esta solicitud, incluyendo pero no limitados a, los términos definidos, el uso de los términos, las técnicas descritas, o similares, prevalece esta solicitud.

### Definiciones

El término "alquilo" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono ( $C_1-C_{12}$ ), en donde el radical alquilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ( $C_1-C_8$ ), o de 1 a 6 átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo (Me,  $-CH_3$ ), etilo (Et,  $-CH_2CH_3$ ), 1-propilo (n-Pr, n-propilo,  $-CH_2CH_2CH_3$ ), 2-propilo (i-Pr, i-propilo,  $-CH(CH_3)_2$ ), 1-butilo (n-Bu, n-butilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-metil-1-propilo (i-Bu, i-butilo,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-butilo (s-Bu, s-butilo,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 2-metil-2-propilo (t-Bu, t-butilo,  $-C(CH_3)_3$ ), 1-pentilo (n-pentilo,  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$ ), 3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-butilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-1-butilo ( $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ ), 2-metil-1-butilo ( $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 1-hexilo ( $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 2-hexilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-hexilo ( $-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$ ), 2-metil-2-pentilo ( $-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$ ), 3-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$ ), 4-metil-2-pentilo ( $-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$ ), 3-metil-3-pentilo ( $-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$ ), 2-metil-3-pentilo ( $-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$ ), 2,3-dimetil-2-butilo ( $-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$ ), 3,3-dimetil-2-butilo ( $-CH(CH_3)C(CH_3)_3$ ), 1-heptilo, 1-octilo, y similares.

El término "alquilenilo" según se utiliza en la presente memoria se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada saturado de uno a doce átomos de carbono ( $C_1-C_{12}$ ), en donde el radical alquilenilo puede estar opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos a continuación. En otra realización, un radical alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ( $C_1-C_8$ ), o de 1 a 6 átomos de carbono ( $C_1-C_6$ ). Los ejemplos de grupos alquilenilo incluyen, pero no se limitan a, metileno ( $-CH_2-$ ), etileno ( $-CH_2CH_2-$ ), propileno ( $-CH_2CH_2CH_2-$ ), y similares.

El término "alqueniilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace  $sp^2$  carbono-carbono, en donde el radical alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenilo o vinilo ( $-CH=CH_2$ ), alilo ( $-CH_2CH=CH_2$ ), y similares.

El término "alqueniileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente de cadena lineal o ramificada de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un doble enlace  $sp^2$  carbono-carbono, en donde el radical alqueniilo puede estar opcionalmente sustituido, e incluye radicales que tienen orientaciones "cis" y "trans", o alternativamente, orientaciones "E" y "Z". Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etilenileno o vinileno ( $-CH=CH$ ), alilo ( $-CH_2CH=CH-$ ), y similares.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace  $sp$  carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinilo ( $-C\equiv CH$ ), propinilo (propargilo,  $-CH_2C\equiv CH$ ), y similares.

El término "alquinileno" se refiere a un radical hidrocarbonado divalente lineal o ramificado de dos a ocho átomos de carbono ( $C_2-C_8$ ) con al menos un sitio de insaturación, es decir, un triple enlace  $sp$  carbono-carbono, en donde el radical alquinilo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, etinileno ( $-C\equiv C-$ ), propinileno (propargileno,  $-CH_2C\equiv CH-$ ), y similares.

Los términos "carbociclo", "carbociclilo", "anillo carbocíclico" y "cicloalquilo" se refieren a un anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente no aromático, que tiene 3 a 12 átomos de carbono ( $C_3-C_{12}$ ) como anillo monocíclico o de 7 a 12 átomos de carbono como anillo bicíclico. Los carbociclos bicíclicos que tienen de 7 a 12 átomos pueden estar dispuestos, por ejemplo, en forma de sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6] o [6,6], y los carbociclos bicíclicos que tienen 9 o 10 átomos en el anillo pueden estar dispuestos como un sistema biciclo [5,6] o [6,6], o en forma de sistemas puenteados, tales como biciclo[2,2,1]heptano, biciclo[2,2,2]octano y biciclo[3,2,2]nonano. Los ejemplos de los carbociclos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, 1-

ciclopent-1-enilo, 1-ciclopent-2-enilo, 1-ciclopent-3-enilo, ciclohexilo, 1-ciclohex-1-enilo, 1-ciclohex-2-enilo, 1-ciclohex-3-enilo, ciclohexadienilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo, ciclodecilo, cicloundecilo, ciclododecilo, y similares.

5 "Ariilo" significa un radical hidrocarbonado aromático monovalente de 6 a 20 átomos de carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arilo están representados en las estructuras ilustrativas como "Ar". Ariilo incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arilo típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenilo), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenilo, indenilo, indanilo, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos.

15 "Arileno" significa un radical hidrocarbonado aromático divalente de 6 a 20 átomos de carbono (C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>) obtenido por la eliminación de dos átomos de hidrógeno de dos átomos de carbono de un sistema anular aromático parental. Algunos grupos arileno están representados en las estructuras ilustrativas como "Ar". Arileno incluye radicales bicíclicos que comprenden un anillo aromático fusionado a un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático. Los grupos arileno típicos incluyen, pero no se limitan a, radicales derivados de benceno (fenileno), bencenos sustituidos, naftaleno, antraceno, bifenileno, indenileno, indanileno, 1,2-dihidronaftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, y similares. Los grupos arileno están opcionalmente sustituidos.

20 Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y "anillo heterocíclico" se utilizan indistintamente en la presente memoria y se refieren a un radical carbocíclico saturado o parcialmente insaturado (es decir, que tiene uno o más enlaces dobles y/o triples en el anillo) de 3 a aproximadamente 20 átomos en el anillo en el que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre, siendo los átomos anulares restantes C, donde uno o más átomos del anillo están opcionalmente sustituidos, por ejemplo, con oxo (=O), mercapto, o amino, etc. Un heterociclo puede ser un monociclo que tiene de 3 a 7 miembros en el anillo (2 a 6 átomos de carbono y 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S) o un biciclo que tiene de 7 a 10 miembros en el anillo (4 a 9 átomos de carbono y 1 a 6 heteroátomos seleccionados entre N, O, P, y S), por ejemplo: un sistema bicíclico [4,5], [5,5], [5,6], o [6,6]. Los heterociclos son descritos por Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, Nueva York, 1968), en particular los Capítulos 1, 3, 4, 6, 7 y 9; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, Nueva York, de 1950 a la actualidad), en particular los volúmenes 13, 14, 16, 19 y 28; y J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. "Heterociclilo" también incluye radicales donde los radicales heterociclos están fusionados con un anillo saturado, parcialmente insaturado, o un anillo carbocíclico aromático o heterocíclico. Los ejemplos de anillos heterocíclicos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, dihidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dihidropirano, tetrahidropiridinilo, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, homopiperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilimidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, 3-azabicyclo[4,1,0]heptano, azabicyclo[2,2,2]hexano, 3H-indolil quinolizilil 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-on-5-ilo y N-piridilureas. También se incluyen los radicales espiro dentro del alcance de esta definición. Los ejemplos de un grupo heterocíclico sustituido con uno o más radicales oxo (=O) son pirimidinonilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

40 El término "heteroarilo" se refiere a un radical aromático monovalente de anillos de 5, 6, o 7 miembros, e incluye sistemas anulares fusionados (al menos uno de los cuales es aromático) de 5 a aproximadamente 20 átomos de carbono, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo son piridinilo (incluyendo, por ejemplo, 2-hidroxipiridinilo), imidazolilo, imidazopiridinilo, pirimidinilo (incluyendo, por ejemplo, 4-hidroxipirimidinilo), pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, indolilo, benzimidazolilo, benzofurano, cinolinilo, indazolilo, indolizino, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos heteroarilo están opcionalmente sustituidos.

50 Los grupos heterociclo o heteroarilo pueden tener enlaces de carbono (unido por carbono), o nitrógeno (unido por nitrógeno) cuando esto sea posible. A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por carbono están unidos en la posición 2, 3, 4, 5, o 6 de una piridina, la posición 3, 4, 5, ó 6 de una piridazina, la posición 2, 4, 5, o 6 de una pirimidina, la posición 2, 3, 5, o 6 de una pirazina, la posición 2, 3, 4, o 5 de un furano, tetrahidrofurano, tiofurano, tiofeno, pirrol o tetrahidropirrol, la posición 2, 4, o 5 de un oxazol, imidazol o tiazol, la posición 3, 4, o 5 de un isoxazol, pirazol, o isotiazol, la posición 2 o 3 de una aziridina, la posición 2, 3, o 4 de una azetidina, la posición 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una quinolina o la posición 1, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 de una isoquinolina.

60 A modo de ejemplo y no de limitación, los heterociclos o heteroarilos unidos por nitrógeno están unidos en la posición 1 de una aziridina, azetidina, pirrol, pirrolidina, 2-pirrolina, 3-pirrolina, imidazol, imidazolidina, 2-imidazolina, 3-imidazolina, pirazol, pirazolina, 2-pirazolina, 3-pirazolina, piperidina, piperazina, indol, indolina, 1-indazol, la posición 2 de un isoindol, o isoindolina, la posición 4 de una morfolina, y posición 9 de un carbazol, o β-carbolina.

El término "heteroarilo monocíclico" se refiere a un radical heteroarilo monocíclico de cinco o seis miembros, no sustituido o sustituido que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos en el anillo seleccionados independientemente entre N, O y S. El heteroarilo monocíclico puede estar unido a la posición C-4 y C-6 del anillo de pirimidina de acuerdo con la Fórmula I en cualquier átomo de carbono (unido por carbono) del grupo heteroarilo monocíclico R<sup>3</sup>. Los radicales heteroarilo monocíclicos incluyen, pero no se limitan a: 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 3-pirazolilo, 4-pirazolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 3-piridazinilo, 4-piridazinilo, 5-piridazinilo, 2-pirimidinilo, 5-pirimidinilo, 6-pirimidinilo, 2-pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 2-furanilo, 3-furanilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 3-triazolilo, 1-triazolilo, 5-tetrazolilo, 1-tetrazolilo, y 2-tetrazolilo. Los heteroarilos monocíclicos están opcionalmente sustituidos.

"Heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> bicíclico fusionado" y "heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> bicíclico fusionado" que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno, y azufre, difieren solamente en su carácter aromático, y tienen dos anillos fusionados entre sí, es decir, comparten un enlace común. Los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos fusionados pueden estar anclados a las posiciones C-4 y C-6 del anillo de pirimidina de acuerdo con la Fórmulas I en cualquier carbono (unido por carbono) del grupo R<sup>3</sup> del grupo heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> bicíclico fusionado o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> bicíclico fusionado. Los radicales heterociclilo y heteroarilo bicíclicos fusionados incluyen, pero no se limitan a: 1H-indazol, 1H-indol, indolin-2-ona, 1-(indolin-1-il)etanona, 1H-benzo[d][1,2,3]triazol, 1H-pirazolo[3,4-b]piridina, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina, 1H-benzo[d]imidazol, 1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona, 1H-pirazolo[3,4-c]piridina, 1H-pirrololo[2,3-c]piridina, 3H-imidazo[4,5-c]piridina, 7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina, 7H-purina, 1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina, 5H-pirrololo[3,2-d]pirimidina, 2-amino-1H-purin-6(9H)-ona, quinolina, quinazolina, quinoxalina, isoquinolina, isoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-ona, 3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona, quinazolin-2(1H)-ona, quinoxalin-2(1H)-ona, 1,8-naftiridina, pirido[3,4-d]pirimidina, y pirido[3,2-b]pirazina, benzo[d][1,3]dioxol, y 2,3-dihidrobenzo[b][2,4]dioxina.

Los términos "tratar" y "tratamiento" se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a medidas profilácticas o preventivas, en donde el objeto es prevenir o ralentizar (reducir) un cambio o trastorno fisiológico no deseado, tal como el desarrollo o diseminación del cáncer. Para los fines de esta invención, los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, alivio de los síntomas, disminución del grado de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, sin empeoramiento) de la enfermedad, retraso o ralentización del progreso de la enfermedad, alivio o paliación del estado de enfermedad, y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. "Tratamiento" también puede significar prolongación de la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe tratamiento. Los que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya tienen la afección o trastorno así como los propensos a tener la afección o trastorno o aquellos en los que debe prevenirse la afección o trastorno.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad de un compuesto de la presente invención que (i) trata o previene la enfermedad, afección o trastorno concretos, (ii) atenúa, alivia o elimina uno o más síntomas de la enfermedad, condición, o trastorno concretos, o (iii) previene o retrasa la aparición de uno o más síntomas de la enfermedad, afección, o trastorno concretos descritos en la presente memoria. En el caso del cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir el número de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la infiltración de células de cáncer en órganos periféricos; inhibir (es decir, ralentizar en cierto grado y preferiblemente detener) la metástasis tumoral; inhibir, hasta cierto punto, el crecimiento del tumor; y/o aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas asociados con el cáncer. En la medida en la que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, puede ser citostático y/o citotóxico. Para la terapia contra el cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, mediante la evaluación del tiempo de progreso de la enfermedad (TTP) y/o la determinación de la tasa de respuesta (RR).

Los términos "cáncer" y "canceroso" se refieren a, o describen la afección fisiológica en mamíferos que se caracteriza típicamente por un crecimiento celular no regulado. Un "tumor" comprende una o más células cancerosas. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o tumores malignos linfoides. Los ejemplos más concretos de tales cánceres incluyen el cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de pulmón de células no pequeñas ("CPCNP"), adenocarcinoma de pulmón y carcinoma escamoso del pulmón, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago, incluyendo cáncer gastrointestinal, cáncer de páncreas, glioblastoma, cáncer cervical, cáncer de ovario, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, carcinoma de endometrio o de útero, carcinoma de glándula salival, cáncer de riñón o renal, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como cáncer de cabeza y cuello.

Un "agente quimioterapéutico" es un compuesto químico útil en el tratamiento del cáncer, con independencia del mecanismo de acción. Las clases de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a: agentes alquilantes, antimetabolitos, alcaloides de plantas con actividad antimetabólica, antibióticos citotóxicos/antitumorales, inhibidores de topoisomerasa, anticuerpos, fotosensibilizadores, e inhibidores de quinasas. Los agentes quimioterapéuticos incluyen compuestos utilizados en la "terapia dirigida" y la quimioterapia convencional. Los ejemplos de los agentes

quimioterapéuticos incluyen: erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), docetaxel (TAXOTERE®, Sanofi-Aventis), 5-FU (fluorouracilo, 5-fluorouracilo, Núm. CAS 51-21-8), gemcitabina (GEMZAR®, Lilly), PD-03225901 (Núm. CAS 3912010-10-9, Pfizer), cisplatino (cis-diamina, dicloroplatino (II), Núm. CAS 15663-27-1), carboplatino (Núm. CAS 41575-94-4), paclitaxel (TAXOL®, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), temozolomida (4-metil-5-oxo-2,3,4,6,8-pentaciclo[4,3,0]nona-2,7,9-tieno-9-carboxamida, Núm. CAS 85622-93-1, TEMODAR®, TEMODAL®, Schering Plough), tamoxifeno ((Z)-2-[4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi]-N,N-dimetil-etanamina, NOLVADEX®, ISTUBAL®, VALODEX®), y doxorubicina (ADRIAMICINA®), Akti-1/2, HPPD, y rapamicina.

Más ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen: oxaliplatino (ELOXATIN®, Sanofi), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), sunitinib (SUNITINIB®, SU11248, Pfizer), letrozol (FEMARA®, Novartis), mesilato de imatinib (GLEEVEC®, Novartis), XL-518 (inhibidor Mek, Exelixis, documento WO 2007/044515), ARRY-886 (Inhibidor Mek, AZD6244, Array BioPharma, AstraZeneca), SF-1126 (Inhibidor de PI3K, Semafore Pharmaceuticals), BEZ-235 (Inhibidor de PI3K, Novartis), XL-147 (Inhibidor de PI3K, Exelixis), PTK787/ZK 222584 (Novartis), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), leucovorina (ácido folínico), rapamicina (sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), lonafarnib (SARASAR™ SCH 66336, Schering Plough), sorafenib (NEXAVAR®, BAY43-9006, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), irinotecan (CAMPOTOSTAR®, CPT-11, Pfizer), tipifarnib (ZARNESTRA™, Johnson & Johnson), ABRAXANE™ (sin Cremophor), formulaciones de paclitaxel en nanopartículas diseñadas con albúmina (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL), vandetanib (rINN, ZD6474, ZACTIMA®, AstraZeneca), clorambucilo, AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), temsirolimus (TORISEL®, Wyeth), pazopanib (GlaxoSmithLine), canfosfamida (TELCYTA®, Telik), tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN®, NEOSAR®); sulfonatos de alquilo tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa, y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (incluyendo el análogo sintético topotecan); briostatina; calistatina; CC-1065 (incluyendo sus análogos sintéticos adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancreatistatina; sarcodictina; esponjistatina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clornafazina, clorofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreto de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosoureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, y ranimustina; antibióticos tales como los antibióticos de enediina (por ejemplo, caliqueamicina, caliqueamicina gamma11, caliqueamicina omegal1 (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186), dinemicina, dinemicina A; bifosfonatos, tales como clodronato, una esperamicina; así como cromóforo de neocarzinostatina y cromóforos relacionados de antibiótico de cromoproteína enediina), aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorubicina, 2-pirrolino-doxorubicina y desoxidoxorubicina), epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, porfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorrubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorrubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como dnopterina, metotrexato, pteropterin, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reponedores de ácido fólico tales como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatratrato; desfosfamida; desmocolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxurea; lentinan; lonidainina; maitansinoides tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguanina; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarrubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; complejo polisacárido PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); razoxano; rizoxina; sizofirano; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente la toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"), ciclofosfamida; tiotepa; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina (NAVELBINE®); novantrona; tenipósido; edatratrato; daunomicina; aminopterina; capecitabina (XELODA®, Roche), ibandronato, CPT-11; inhibidor de la topoisomerasa (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico, y sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

También se incluyen en la definición de "agente quimioterapéutico": (i) agentes anti-hormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal sobre tumores tales como anti-estrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (MSRE), incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno (incluyendo NOLVADEX®; citrato de tamoxifeno), raloxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, ceoxifeno, LY117018, onapristona, y FARESTON® (citrato de toremifina); (ii) inhibidores de aromatasas que inhiben la enzima aromatasas, que regula la producción de estrógenos en las glándulas suprarrenales, tales como, por ejemplo, 4(5)-imidazoles, aminoglutetimida, MEGASE® (acetato de

megestrol), AROMASIN® (exemestano; Pfizer), formestano, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis); y ARI MIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) antiandrógenos como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina; así como troxacitabina (un análogo del nucleósido de citosina 1,3-dioxolano); (iv) inhibidores de proteína quinasa tales como inhibidores de MEK (documento WO 2007/044515); (v) inhibidores de quinasas lipídicas; (vi) oligonucleótidos antisentido, particularmente aquellos que inhiben la expresión de genes en las rutas de señalización implicadas en la proliferación celular aberrante, por ejemplo, PKC-alfa, Raf y H-Ras, tales como oblimersen (GENASENSE®, Genta Inc.); (vii) ribozimas, tales como inhibidores de la expresión de VEGF (por ejemplo, ANGIOZYME®) e inhibidores de la expresión de HER2; (viii) vacunas, tales como vacunas PARA terapia génica, por ejemplo, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y VAXI®; PROLEUKIN® rIL-2; inhibidores de la topoisomerasa 1 tales como LURTOTECAN®; ABARÉLIX® rnrH; (ix) agentes anti-angiogénicos tales como bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); y (x) sales, ácidos y derivados de cualquiera de los anteriores farmacéuticamente aceptables.

También están incluidos en la definición de "agente quimioterapéutico" los anticuerpos terapéuticos tales como alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG™, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech); tositumomab (Bexxar, Corixa), y el producto conjugado de anticuerpo-fármaco, gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG®, Wyeth).

Los anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico como agentes quimioterapéuticos combinados con los inhibidores de PI3K de la invención incluyen: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bevacizumab, bivatumab mertansina, cantuzumab mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erizumab, felvisumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamicina, inotuzumab ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pefusituzumab, pectuzumab, pertuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslizumab, resivizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab celmoleuquina, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, y visilizumab.

Un "metabolito" es un producto producido a través del metabolismo en el organismo de un compuesto especificado o sal del mismo. Los metabolitos de un compuesto se pueden identificar usando mecanismos rutinarios conocidos en la técnica y sus actividades se pueden determinar utilizando ensayos tales como los descritos en la presente memoria. Tales productos pueden resultar, por ejemplo, de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de la invención, incluyendo compuestos producidos por un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas a la utilización de tales productos terapéuticos.

El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de que la imagen especular asociada no es superponible, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su imagen especular asociada.

El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero que difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diastereoisómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares la una de la otra. Los diastereoisómeros tienen diferentes propiedades físicas, p. ej., puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales, y reactividades. Las mezclas de diastereoisómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

"Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

Las definiciones estereoquímicas y las convenciones utilizadas en la presente memoria siguen en general S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, Nueva York.; y Eliel, E. y Wilen, S., *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994. Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisómeras de los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitados a, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como mezclas de los mismos, tales como mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Muchos compuestos orgánicos existen en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad de rotar el plano de luz polarizada plana. Al describir un



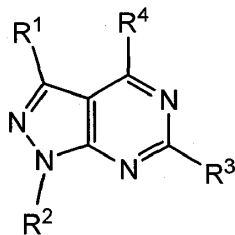
- compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L, o R y S, se utilizan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de sus centros quirales. Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada plana por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto porque son imágenes especulares uno del otro. Un estereoisómero específico también puede ser referido como un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros a menudo se denomina mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se refiere como una mezcla racémica o un racemato, lo cual puede ocurrir cuando no ha habido una estereoselección o estereoespecificidad en una reacción o proceso químicos. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, desprovistas de actividad óptica.
- El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refieren a los isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones mediante la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones mediante reorganización de algunos de los electrones de enlace.
- La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" según se utiliza en la presente memoria, se refiere a sales orgánicas o inorgánicas farmacéuticamente aceptables de un compuesto de la invención. Las sales ilustrativas incluyen, pero no se limitan, a sales sulfato, citrato, acetato, oxalato, cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, lactato, salicilato, citrato ácido, tartrato, oleato, tanato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato "mesilato", etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato, y pamoato (es decir, 1,1'-metilen-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Una sal farmacéuticamente aceptable puede implicar la inclusión de otra molécula tal como un ión acetato, un ión succinato u otro contraión. El contraión puede ser cualquier radical orgánico o inorgánico que estabiliza la carga en el compuesto parental. Además, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener más de un átomo cargado en su estructura. Los casos en los que varios átomos cargados forman parte de la sal farmacéuticamente aceptable pueden tener múltiples contraiones. Por lo tanto, una sal farmacéuticamente aceptable puede tener uno o más átomos cargados y/o uno o más contraiones.
- Si el compuesto de la invención es una base, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado disponible en la técnica, por ejemplo, tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido tricloroacético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, un ácido piranosidílico tal como ácido glucurónico o ácido galacturónico, un alfa-hidroxiácido, tal como ácido cítrico o ácido tartárico, un aminoácido, tal como ácido aspártico o ácido glutámico, un ácido aromático, tal como ácido benzoico o ácido cinámico, un ácido sulfónico, tal como ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.
- Si el compuesto de la invención es un ácido, la sal farmacéuticamente aceptable deseada puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo, tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un hidróxido de metal alcalino o hidróxido de metal alcalinotérreo, o similares. Los ejemplos ilustrativos de las sales adecuadas incluyen, pero no se limitan a, sales orgánicas derivadas de aminoácidos, tales como glicina y arginina, amoníaco, aminas primarias, secundarias, y terciarias, y aminas cíclicas, tales como piperidina, morfolina y piperazina, y derivados de sales inorgánicas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.
- La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia o composición debe ser compatible químicamente y/o toxicológicamente, con los otros ingredientes que comprenden una formulación, y/o el mamífero que se está tratando con la misma.
- Un "solvato" hace referencia a una asociación o complejo de una o más moléculas disolventes y un compuesto de la invención. Los ejemplos de los disolventes que forman solvatos incluyen, pero no están limitados a, agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético, y etanolamina. El término "hidrato" se refiere al complejo en el que la molécula disolvente es agua.
- El término "grupo protector" se refiere a un sustituyente que es comúnmente empleado para bloquear o proteger una funcionalidad concreta a la vez que reacciona con otros grupos funcionales del compuesto. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente anclado a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad amino del compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBZ) y 9-fluorenilmetilenoicarbonilo (Fmoc). De un modo similar, un "grupo protector de hidroxilo" se refiere a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad hidroxilo. Los grupos protectores adecuados incluyen acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" se refiere a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad carboxi. Los grupos protectores de carboxi comunes incluyen fenilsulfoniletilo, cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(p-toluenosulfonil)etilo, 2-(p-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)etilo, nitroetilo y similares. Para una descripción general de los grupos

protectores y su uso, véase T.W. Greene, protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Los términos "compuesto de esta invención" y "compuestos de la presente invención" y "compuestos de Fórmula I" incluyen los compuestos de Fórmula I y los estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, solvatos, metabolitos, y sales y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos

Compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina

La presente invención proporciona compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidina, y formulaciones farmacéuticas de los mismos, que son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos modulados por PI3 quinasas. Más específicamente, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula I



I

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R<sup>1</sup> se selecciona entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=O)OR<sup>11</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> heteroarilo donde heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> está sustituido opcionalmente con uno o más seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquil(C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-OR<sup>10</sup>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, F, Cl, Br, I, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NO<sub>2</sub>, -NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, -NHCOR<sup>10</sup>, -OR<sup>10</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, y -S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>;

R<sup>2</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>;

R<sup>3</sup> se selecciona entre heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> unido a carbono y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> unido a carbono, donde heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> unido a carbono y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> unido a carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -SH, -NHC(=O)NHCH<sub>3</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>4</sup> se selecciona entre -NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>12</sup>C(=O)R<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>10</sup>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)OR<sup>10</sup>, -NR<sup>10</sup>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup>, -NR<sup>10</sup>((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)), -NR<sup>10</sup>((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)), -NR<sup>10</sup>((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)), -NR<sup>10</sup>(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -OR<sup>10</sup>, -O((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)), -O((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)), -O((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)), -O((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)), -((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>))NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup>, -((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>)), -((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)), -((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)), -((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>)), -(alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)NR<sup>10</sup>R<sup>13</sup>, -(alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-(carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>), -(alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>), -(alquinileno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>)-(heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>), -(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>), -(arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>)-((alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-(heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>)), -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, donde alquilo, alquileo, alquinilo, alquinileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -COCH<sub>3</sub>, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> se seleccionan independientemente entre H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, donde alquilo, alqueno, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

o R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo de heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>; y

R<sup>13</sup> se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>, heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>20</sub>, y heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, donde alquilo, alqueno, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, -CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

o R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo de heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>;

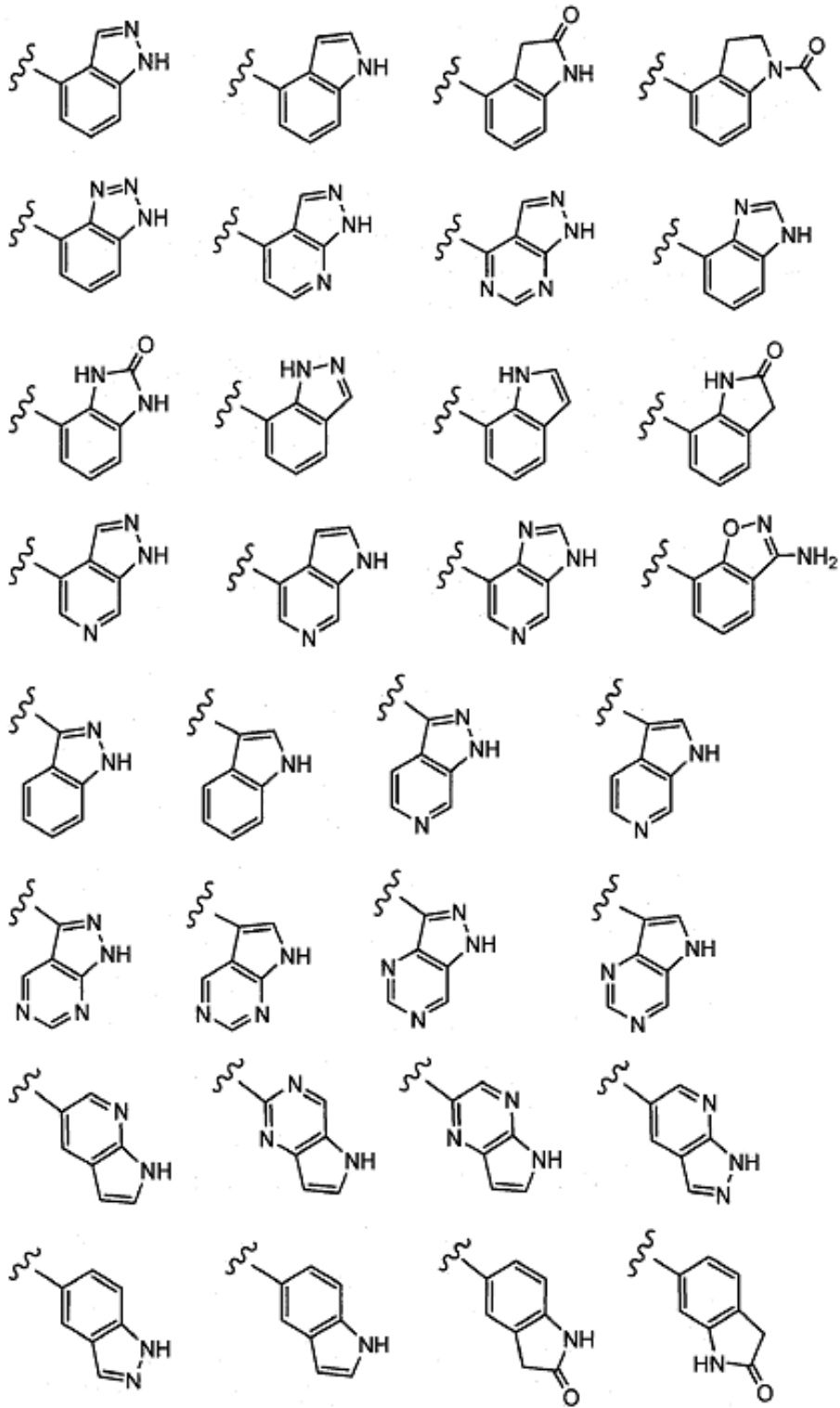
y en donde el término "heteroarilo" indica un anillo de 5 a 7 miembros aromático monovalente que es monocíclico o es parte de un sistema anular fusionado que comprende de 5 a 20 átomos anulares, que contienen uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S.

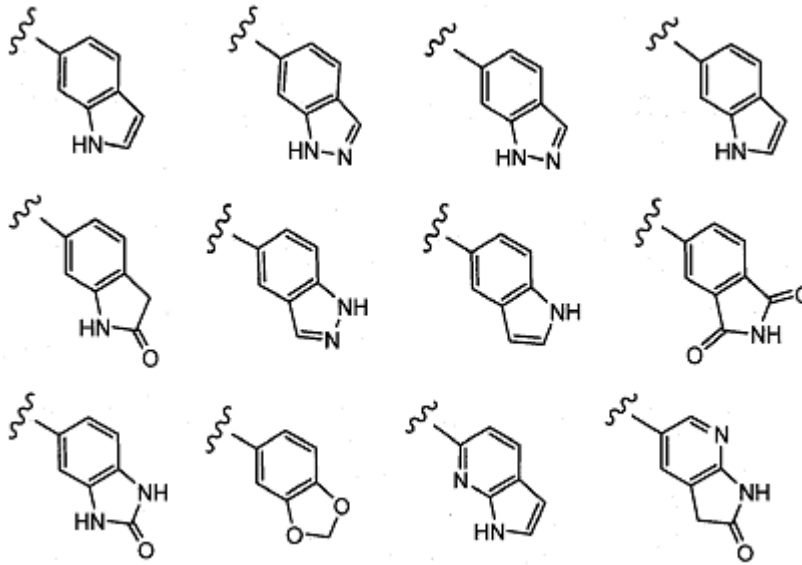
5 Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>1</sup> es H o CH<sub>3</sub>.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>2</sup> es CH<sub>3</sub>.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en las que R<sup>3</sup> es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolilo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, y tetrazolilo.

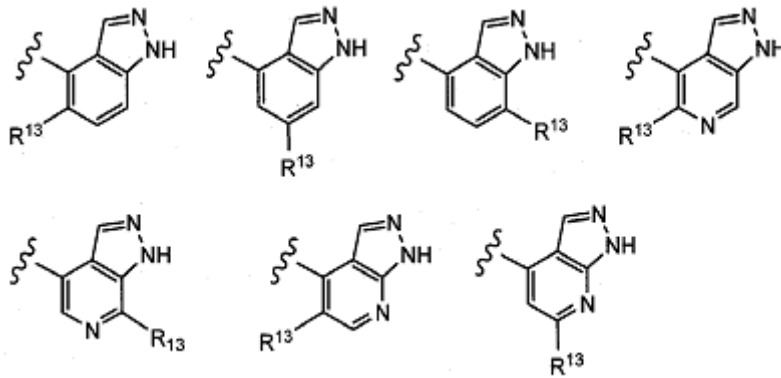
10 Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>3</sup> es un heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> bicíclicos fusionados seleccionados entre





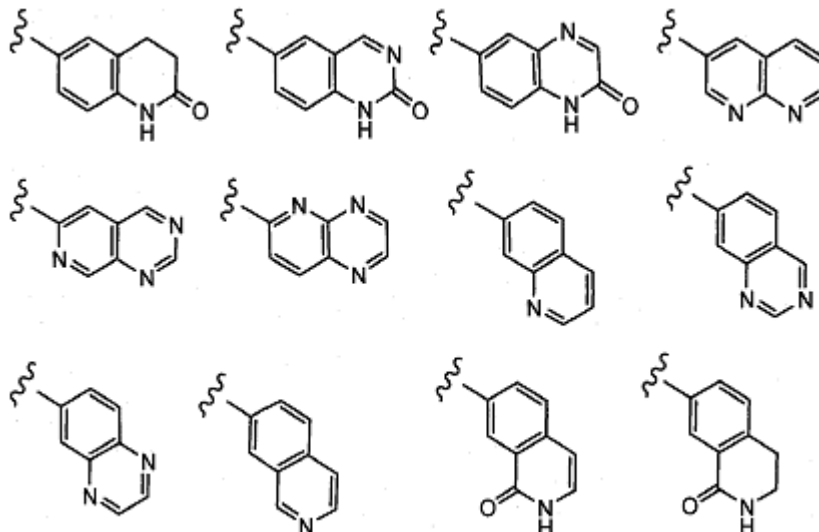
donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje.

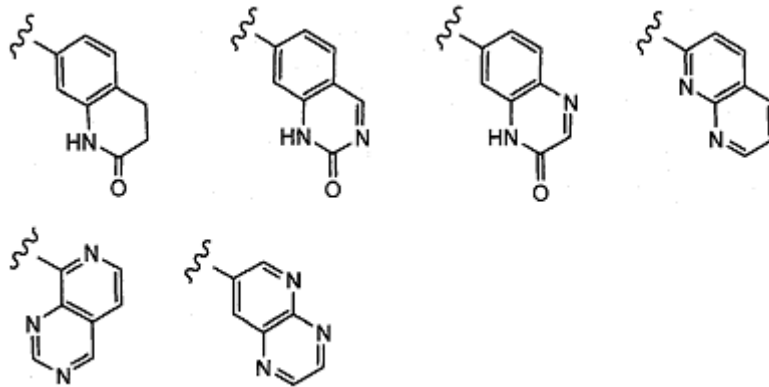
Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^3$  se selecciona entre:



5 donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^3$  es un heterociclilo  $C_4$ - $C_{20}$  o heteroarilo  $C_1$ - $C_{20}$  bicíclicos fusionados seleccionados entre:

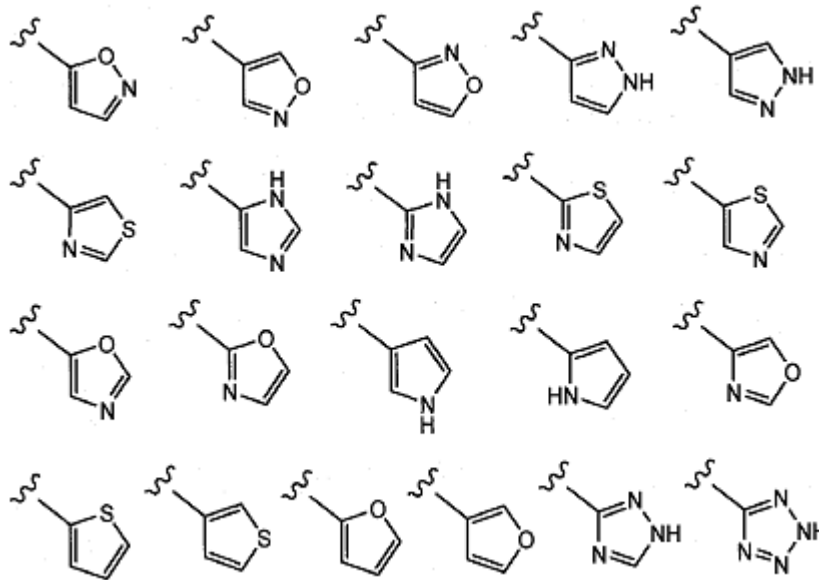




donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje.

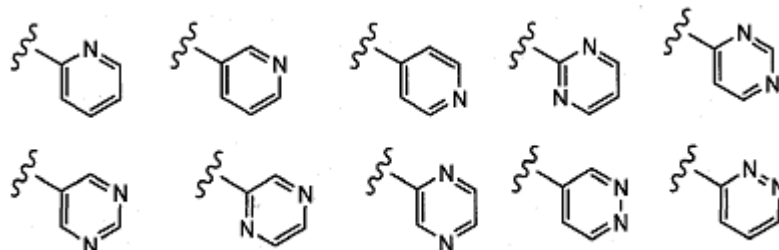
Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>3</sup> es 1H-indazol-4-ilo o 1H-indol-4-ilo.

5 Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>3</sup> es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre las estructuras:



donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje.

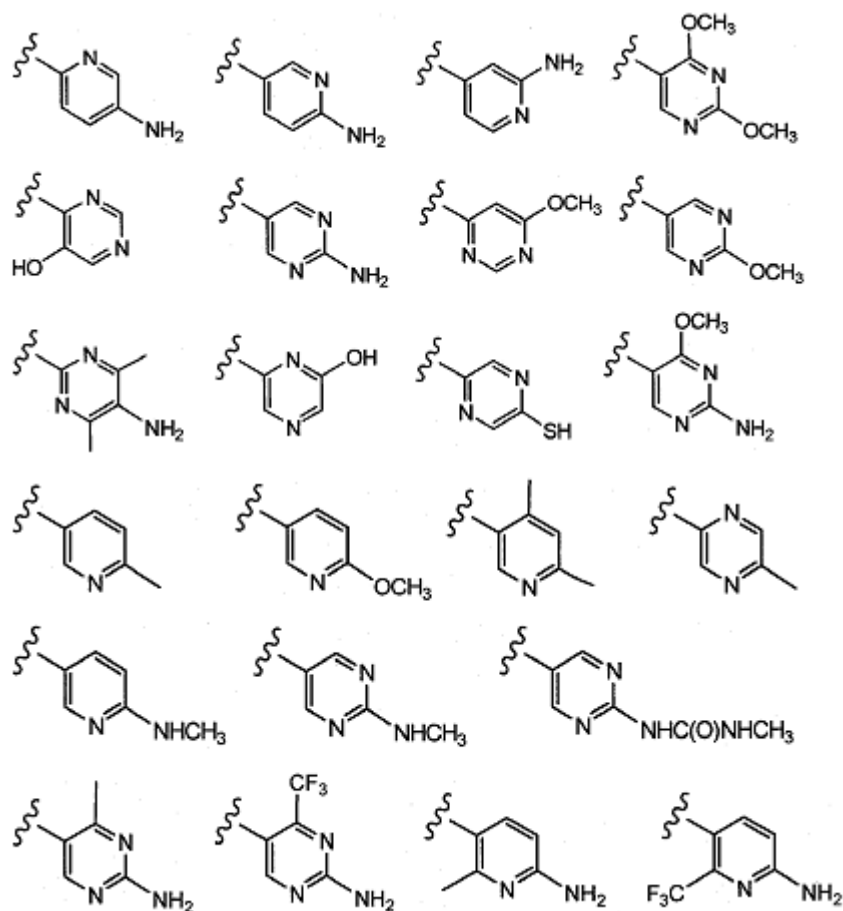
Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>3</sup> es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre las estructuras:



10

donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde R<sup>3</sup> es un heteroarilo monocíclico seleccionado entre las estructuras:



donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^3$  es un heteroarilo  $C_1$ - $C_{20}$  sustituido con uno o más grupos seleccionados entre F,  $-CF_3$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-C(O)CH_3$ ,  $-NHC(O)CH_3$ ,  $-N(C(O)CH_3)_2$ ,

5  $-NHC(O)NH_2$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CHO$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=O)NH_2$ , y  $-CH_3$ .

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es pirimidin-5-ilo sustituido opcionalmente, arilo  $C_6$ - $C_{20}$  sustituido opcionalmente, o fenilo sustituido opcionalmente.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es  $-OR^{10}$  donde  $R^{10}$  es fenilo sustituido opcionalmente.

10 Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde fenilo está sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre  $-OCH_3$ ,  $-SO_2CH_3$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-NHSO_2CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CN$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,

$-C(=O)NHCH_3$ ,  $-NHC(=O)CH_3$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-CH_3$ , y  $-Cl$ .

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es  $-OR^{10}$  donde  $R^{10}$  es piridilo sustituido opcionalmente o alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  sustituido opcionalmente.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es  $-O((alquileo\ C_1-C_{12}))-(heterocicliilo\ C_2-C_{20})$ ,

15  $-O((alquileo\ C_1-C_{12}))-(arilo\ C_6-C_{20})$ , o  $-O((alquileo\ C_1-C_{12}))-(heteroarilo\ C_1-C_{20})$ .

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es  $-NR^{10}R^{13}$  donde  $R^{10}$  es H, alquilo  $C_1$ - $C_{12}$ , alqueno  $C_2$ - $C_8$ , o alquinilo  $C_2$ - $C_8$ ; y  $R^{13}$  es fenilo sustituido opcionalmente, indazol-6-ilo o indazol-4-ilo.

Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es  $-NR^{10}(alquilo\ C_1-C_{12})NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{10}(alquilo\ C_1-C_{12})OR^{10}$ , o  $-NR^{10}(alquilo\ C_1-C_{12})C(=O)NR^{10}R^{13}$ .

20 Las realizaciones ilustrativas incluyen aquellas en donde  $R^4$  es  $-NR^{10}R^{13}$  donde  $R^{10}$  y  $R^{13}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman morfolinilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-metilsulfonilpiperazin-1-ilo, o 4-(2-piridil)piperazin-1-ilo.

Los compuestos de Fórmula I de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y por lo tanto existen en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, incluyendo pero no limitados a, diastereoisómeros, enantiómeros y atropisómeros, así como las mezclas de los mismos tales como las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención.

5 Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de Fórmula I incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis- y trans-, así como las mezclas de las mismas, están incluidas dentro del alcance de la invención. Tanto los isómeros posicionales individuales como las mezclas de isómeros posicionales también están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

10 En las estructuras mostradas en la presente memoria, donde la estereoquímica de cualquier átomo quiral concreto no está especificada, se contemplan los estereoisómeros y se incluyen como compuestos de la invención. Cuando la estereoquímica está especificada por un borde grueso o una línea discontinua que representa una configuración concreta, ese estereoisómero es especificado y definido de ese modo.

15 Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares, y se pretende que la invención abarque tanto las formas solvatadas como las no solvatadas.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están incluidas dentro del alcance de la invención. El término "tautómero" o "forma tautomérica" se refiere a isómeros estructurales de diferentes energías que son interconvertibles a través de una barrera de baja energía. Por ejemplo, los tautómeros de protón (también conocidos como tautómeros prototrópicos) incluyen interconversiones por medio de la migración de un protón, tales como las isomerizaciones ceto-enol e imina-enamina. Los tautómeros de valencia incluyen interconversiones por reorganización de algunos de los electrones de enlace.

25 La presente invención también abarca los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención que son idénticos a los citados en la presente memoria, excepto por el hecho de que uno o más átomos son remplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente de la masa atómica o el número másico normalmente encontrados en la naturaleza. Todos los isótopos de cualquier átomo o elemento concreto especificado están contemplados dentro del alcance de los compuestos de la invención, y sus usos. Los isótopos ilustrativos que se pueden incorporar a los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{33}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ . Ciertos compuestos marcados isotópicamente de la presente invención (p. ej., aquellos marcados con  $^3\text{H}$  y  $^{14}\text{C}$ ) son útiles en los análisis de distribución en tejidos de compuestos y/o sustratos. Los isótopos tritados ( $^3\text{H}$ ) y de carbono 14 ( $^{14}\text{C}$ ) son útiles por su facilidad de preparación y detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución por isótopos más pesados tales como deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., aumento de la vida media in vivo o requerimientos de dosificación reducida) y por lo tanto se pueden preferir en ciertas circunstancias. Los isótopos de emisión de positrones tales como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son útiles para estudios de tomografía de emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor por el sustrato. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención se pueden preparar generalmente siguiendo procedimientos análogos a los descritos en los esquemas y/o los Ejemplos de la presente memoria a continuación, sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente por un reactivo no marcado isotópicamente.

#### 40 Preparación de compuestos de fórmula I

Los compuestos de pirazolo[3,4-d]pirimidinas de Fórmula I se pueden sintetizar mediante rutas sintéticas que incluyen procedimientos análogos a aquellos bien conocidos en las técnicas químicas, concretamente a la luz de la descripción contenida en la presente memoria. Los materiales de partida se encuentran generalmente disponibles a partir de fuentes comerciales tales como Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI) o se preparan fácilmente utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica (p. ej., preparados mediante métodos descritos generalmente por Louis F. Fieser y Mary Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, v. 1-23, Wiley, N.Y. (1967-2006 ed.), o *Beilsteins Handbuch der organischen Chemie*, 4. Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlín, incluyendo suplementos (también asequible a través de la base de datos en línea Beilstein).

50 En ciertas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar fácilmente utilizando procedimientos bien conocidos para preparar pirazolo[3,4-d]pirimidinas (Southwick et al., (1975) *J. of Heterocyclic Chem.* 12(6):1199-1205; Chern et al., (2004) *Bioorganic & Med. Chem. Letters* 14(10):2519-2525; Wu et al., (2003) *Organic Letters* 5(20):3587-3590; Quintela et al., (2003) *Bioorganic & Med. Chem.* 11 (6):863-868; Braendvang et al., (2007) *Tetrahedron Letters* 48(17):3057-3059; Katiyar et al., (2006) *Synthetic Communications* 36(20):2963-2973; Holla et al., (2006) *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 14(6):2040-2047; Kim et al., (2003) *European Journal of Medicinal Chemistry* 38 (5), págs. 525-532; Quintela et al., (2001) *European Journal of Medicinal Chemistry* 36 (4), págs. 321-332; Patente de los Estados Unidos 4001230; Patente de los Estados Unidos 4044130; Patente de los Estados Unidos 6921763; Patente de los Estados Unidos 6660744; Patente de los Estados Unidos 7217710; Patente de los Estados Unidos 2006/0128729; Patente de los Estados Unidos 2007/0155716; documento WO 2005/117909; y

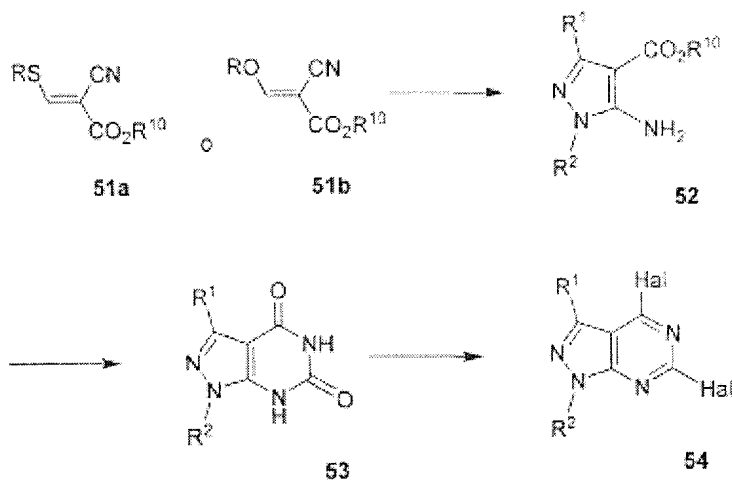


otros heterociclos, que se describen en: Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editores Katritzky y Rees, Elsevier, 1997, p. ej., Volumen 3; Liebigs Annalen der Chemie, (9):1910-16, (1985); Helvetica Chimica Acta, 41:1052-60, (1958); Arzneimittel-Forschung, 40(12):1328-31, (1990).

Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar individualmente o en forma de bibliotecas de compuestos que comprenden al menos 2, por ejemplo de 5 a 1.000 compuestos, o de 10 a 100 compuestos. Las bibliotecas de compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante un enfoque combinatorio de "separación y mezcla" o mediante múltiples síntesis paralelas utilizando la química en fase de disolución o en fase sólida, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. De este modo, de acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una biblioteca de compuestos que comprende al menos 2 compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

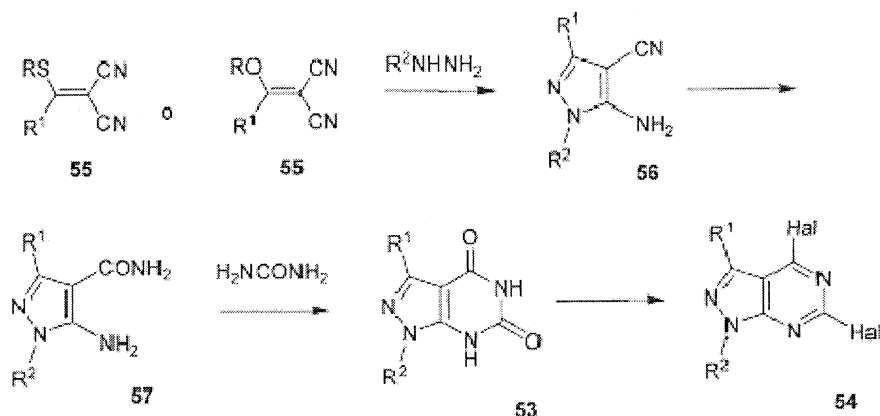
Con fines ilustrativos, los Esquemas 1-3 muestran los métodos generales para preparar compuestos de Fórmula I, así como los intermedios clave. Para una descripción más detallada de las etapas de reacción individuales, véase la sección de Ejemplos a continuación. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden utilizar otras rutas sintéticas para sintetizar los compuestos de la invención. Aunque los materiales y reactivos de partida específicos se representan en los Esquemas y se discuten a continuación, otros materiales de partida y reactivos pueden ser fácilmente sustituidos para proporcionar una variedad de derivados y/o condiciones de reacción. Además, muchos de los compuestos preparados mediante los métodos descritos a continuación pueden modificarse adicionalmente a la luz de esta descripción usando la química convencional bien conocida por los expertos en la técnica.

En la preparación de compuestos de Fórmula I, será necesaria la protección de funcionalidades remotas (por ejemplo, amina primaria o secundaria) de los intermedios. Semejante necesidad de protección variará dependiendo de la naturaleza de la funcionalidad remota y de las condiciones de los métodos de preparación. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen acetilo, trifluoroacetilo, t-butoxicarbonilo (BOC), benciloxycarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetileno-oxycarbonilo (Fmoc). La necesidad de tal protección es fácilmente determinada por un experto en la técnica. Para una descripción general de grupos protectores y su uso, véase TW Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

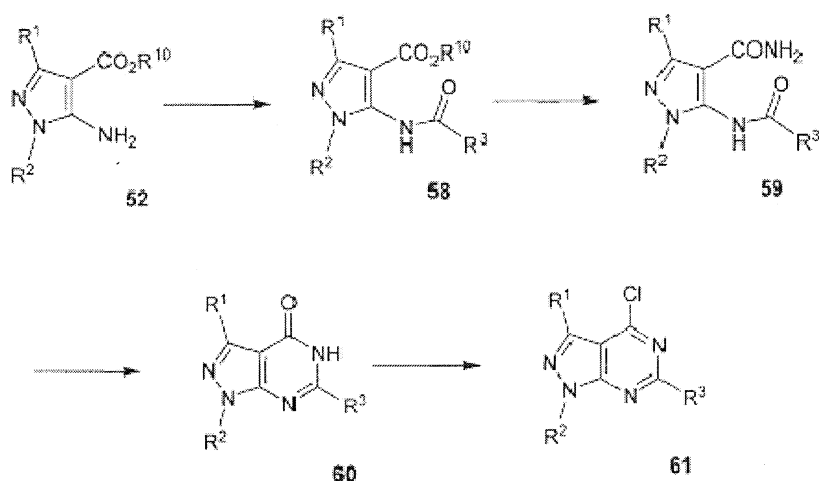


**Esquema 1**

El Esquema 1 muestra un método general para la preparación de las dihalo-pirazolo[3,4-d]pirimidinas intermedias **54** donde Hal es independientemente F, Cl, Br, o I, a partir de un éster de etoxiliden-nitrilo **51**. La ciclación de **51a** o **51b** con una alquilhidrazina de fórmula R<sup>2</sup>NHNH<sub>2</sub>, tal como metilhidrazina, produce los compuestos **52**. El tratamiento de los compuestos **52** con urea a temperaturas elevadas produce los compuestos **53**. El tratamiento de los compuestos **53** con un reactivo de POHal<sub>3</sub>, tal como cloruro de fosforilo produce los compuestos **54**.

**Esquema 2**

El Esquema 2 muestra el tratamiento de los compuestos **55a** o **55b** con una alquilhidrazina  $R^2NHNH_2$ , tal como metilhidrazina, que produce los compuestos **56**. La hidrólisis del grupo nitrilo, utilizando ya sea ácido sulfúrico o peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio proporciona los compuestos **57**. El tratamiento de los compuestos **57** con urea a temperaturas elevadas produce los compuestos **53**. El tratamiento de los compuestos **53** con un reactivo  $POHal_3$ , tal como cloruro de fosforilo y un reactivo  $PHal_5$  reactivo, tal como pentacloruro de fósforo, produce los compuestos **54**.

**Esquema 3**

El Esquema 3 muestra el tratamiento de un compuesto **52** con un reactivo de acilación para formar una amida **58** e introducir el sustituyente  $R^3$ . La conversión del éster **58** en la amida primaria **59** permite la ciclación a **60**. La halogenación en la posición 4 y 6 proporciona la 4,6-dicloropirazolo[3,4-d]pirimidina **61**.

#### Métodos de separación

En los métodos de preparación de los compuestos de esta invención, puede ser ventajoso separar los productos de reacción entre sí y/o de los materiales de partida. Los productos deseados de cada etapa o serie de etapas se separan y/o purifican (de aquí en adelante se separan) hasta el grado deseado de homogeneidad mediante mecanismos comunes en la técnica. Típicamente tales separaciones implican la extracción en múltiples fases, la cristalización en un disolvente o mezcla de disolventes, la destilación, la sublimación, o la cromatografía. La cromatografía puede implicar cualquier número de métodos que incluyen, por ejemplo: fase inversa y fase normal; exclusión por tamaños; intercambio iónico; métodos y aparatos de cromatografía líquida de alta, media y baja presión; analítica a pequeña escala; lecho móvil simulado (SMB) y cromatografía preparativa en capa fina o gruesa, así como las técnicas de cromatografía en capa fina e instantánea a pequeña escala.

Otra clase de métodos de separación implica el tratamiento de una mezcla con un reactivo seleccionado para que se una a, o vuelva de otro modo separable, un producto deseado, material de partida que no ha reaccionado, subproducto de reacción, o similar. Tales reactivos incluyen adsorbentes o absorbentes tales como carbón activado,

tamices moleculares, medios de intercambio iónico, o similares. Alternativamente, los reactivos pueden ser ácidos en el caso de un material alcalino, álcalis en el caso de un material ácido, reactivos de unión tales como anticuerpos, proteínas de unión, quelantes selectivos tales como éteres corona, reactivos de extracción de iones líquido/líquido (LIX), o similares.

- 5 La selección de los métodos apropiados de separación depende de la naturaleza de los materiales implicados. Por ejemplo, el punto de ebullición y el peso molecular en la destilación y la sublimación, la presencia o ausencia de grupos funcionales polares en la cromatografía, la estabilidad de los materiales en medios ácidos y alcalinos en la extracción en múltiples fases, y similares. Un experto en la técnica aplicará los mecanismos que es más probable que logren la separación deseada.
- 10 Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias fisicoquímicas por medio de métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros se pueden separar convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, coadyuvante quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereoisómeros y convirtiendo (p. ej., hidrolizando) los diastereoisómeros individuales en los correspondientes enantiómeros puros. Asimismo, algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran como parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

20 Un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero, sustancialmente libre de su estereoisómero se puede obtener por resolución de la mezcla racémica usando un método tal como la formación de diastereoisómeros utilizando agentes de resolución ópticamente activos (Eliel, E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds," John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302). Las mezclas racémicas de los compuestos quirales de la invención se pueden separar y aislar mediante cualquier método adecuado, incluyendo: (1) formación de sales iónicas, diastereoméricas con compuestos quirales y separación por cristalización fraccionada u otros métodos, (2) formación de compuestos diastereoméricos con reactivos de derivatización quiral, separación de los diastereoisómeros, y conversión en los estereoisómeros puros, y (3) separación de los estereoisómeros sustancialmente puros o enriquecidos directamente en condiciones quirales. Véase: "Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology", Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York (1993).

30 En el Método (1), se pueden formar sales diastereoméricas mediante reacción de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina,  $\alpha$ -metil- $\beta$ -feniletilamina (anfetamina), y similares con compuestos asimétricos que tienen funcionalidad ácida, tales como ácido carboxílico y ácido sulfónico. Se puede inducir la separación de las sales diastereoisoméricas mediante cristalización fraccionada o cromatografía iónica. Para la separación de los isómeros ópticos de los compuestos amino, la adición de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico, o ácido láctico puede dar como resultado la formación de sales diastereoisoméricas.

40 Alternativamente, por medio del método (2), el sustrato que se va a resolver se hace reaccionar con un enantiómero de un compuesto quiral para formar un par diastereoisomérico (E. y Wilen, S. "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, pág. 322). Los compuestos diastereoisoméricos se pueden formar por reacción de compuestos asimétricos con reactivos de derivatización quiral enantioméricamente puros, tales como derivados de mentilo, seguido de separación de los diastereoisómeros e hidrólisis para producir el enantiómero puro o enriquecido. Un método para determinar la pureza óptica implica la elaboración de ésteres quirales, tales como un éster de mentilo, p. ej., cloroformiato de (-)mentilo en presencia de una base, o éster de Mosher, acetato de  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -(trifluorometil)fenilo (Jacob III. J. Org. Chem. (1982) 47:4165), de la mezcla racémica, y el análisis del espectro de RMN  $H^1$  para determinar la presencia de los dos enantiómeros atropisoméricos o diastereoisómeros. Los diastereoisómeros estables de los compuestos atropisoméricos se pueden separar y aislar mediante cromatografía de fase normal e inversa y siguiendo los métodos para la separación de naftil-isoquinolinas atropisoméricas (documento WO 96/15111). Por medio del método (3), una mezcla racémica de dos enantiómeros se puede separar mediante cromatografía utilizando una fase estacionaria quiral ("Chiral Liquid Chromatography" (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman y Hall, Nueva York; Okamoto, J. Chromatogr., (1990) 513:375-378). Los enantiómeros enriquecidos o purificados se pueden distinguir mediante métodos usados para distinguir otras moléculas quirales con átomos de carbono asimétricos, tales como rotación óptica y dicroísmo circular.

### Evaluación biológica

55 La determinación de la actividad de la actividad de la PI3 quinasa de un compuesto de Fórmula I es posible por medio de numerosos métodos de detección directos e indirectos. Ciertos compuestos ilustrativos descritos en la presente memoria se sometieron a análisis para determinar su actividad de unión a PI3K (Ejemplo 83) y la actividad *in vitro* contra las células tumorales (Ejemplo 84). El intervalo de actividades de unión a PI3K fue menor de 1 nM (nanomolar) a aproximadamente 10  $\mu$ M (micromolar). Ciertos compuestos ilustrativos de la invención tuvieron valores de  $CI_{50}$  de actividad de unión a PI3K de menos de 10 nM. Ciertos compuestos de la invención tuvieron

valores de  $CI_{50}$  de actividad basada en células tumorales de menos de 100 nM.

La actividad citotóxica o citostática de los compuestos de Fórmula I ilustrativos se midió mediante: establecimiento de una línea celular de tumor de mamífero en proliferación en un medio de cultivo celular, adición de un compuesto de Fórmula I, cultivo de las células durante un período de aproximadamente 6 horas a aproximadamente 5 días; y medición de la viabilidad celular (Ejemplo 84). Se utilizaron análisis basados en células *in vitro* para medir la viabilidad, es decir, la proliferación ( $CI_{50}$ ), la citotoxicidad ( $CE_{50}$ ), y la inducción de la apoptosis (activación de la caspasa).

La potencia *in vitro* de los compuestos ilustrativos de Fórmula I se midió mediante el análisis de proliferación celular, CellTiter-Glo<sup>®</sup> Luminiscent Cell Viability Assay, disponible comercialmente de Promega Corp., Madison, WI (Ejemplo 84). Este método de análisis homogéneo se basa en la expresión recombinante de luciferasa de *Coleoptera* (Patente de los Estados Unidos US 5583024; Patente de los Estados Unidos 5674713; Patente de los Estados Unidos 5700670) y determina el número de células viables en el cultivo basándose en la cuantificación del ATP presente, un indicador de las células metabólicamente activas (Crouch et al., (1993) J. Immunol. Meth.160:81-88; Patente de los Estados Unidos 6602677). El Análisis CellTiter-Glo<sup>®</sup> se llevó a cabo en formatos de 96 o 384 pocillos, por lo que es susceptible de escrutinio de alto rendimiento automatizado ("HTS" en sus siglas inglesas) (Cree et al., (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404). El procedimiento de análisis homogéneo implica la adición del reactivo individual (Reactivo CellTiter-Glo<sup>®</sup>) directamente a las células cultivadas en medio con un suplemento de suero. El lavado de las células, la eliminación del medio y las múltiples etapas de pipeteado no son necesarios. El sistema detecta tan pocas como 15 células/pocillo en un formato de 384 pocillos en 10 minutos después de la adición de reactivo y el mezclado.

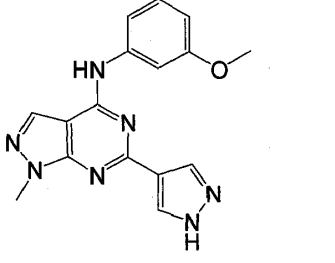
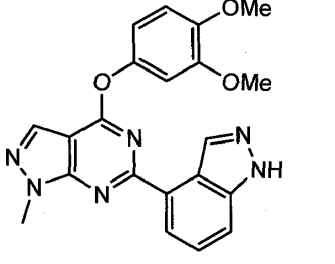
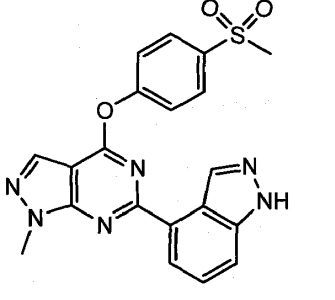
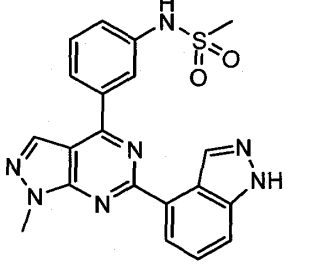
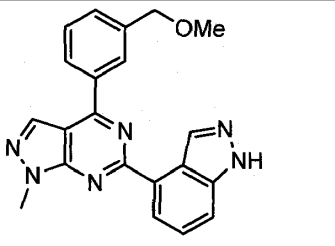
El formato "adición-mezcla-medicación" homogéneo da como resultado la lisis celular y la generación de una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. La cantidad de ATP es directamente proporcional al número de células presentes en el cultivo. El Análisis CellTiter-Glo<sup>®</sup> genera una señal luminiscente "de tipo resplandor", producido por la reacción de la luciferasa, que tiene una vida media generalmente mayor de cinco horas, dependiendo del tipo de células y medio utilizados. Las células viables se reflejan en unidades relativas de luminiscencia (URL). El sustrato, Luciferina de Escarabajo, es descarboxilada oxidativamente por la luciferasa de luciérnaga recombinante con conversión concomitante de ATP en AMP y generación de fotones. La vida media prolongada elimina la necesidad de utilizar inyectores de reactivos y proporciona flexibilidad para el procesamiento de modo continuo o por lotes de múltiples placas. Este análisis de proliferación celular se puede utilizar con varios formatos de múltiples pocillos, p. ej. formatos de 96 o 384 pocillos. Los datos pueden ser registrados por un luminómetro o dispositivo de imágenes de la cámara CCD. La salida de la luminiscencia se presenta en forma de unidades relativas de luz (URL), medidas en el transcurso del tiempo.

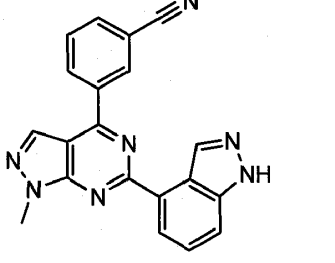
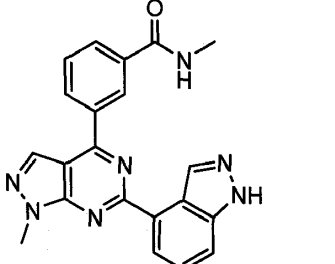
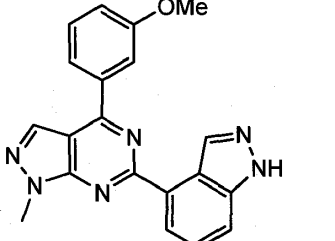
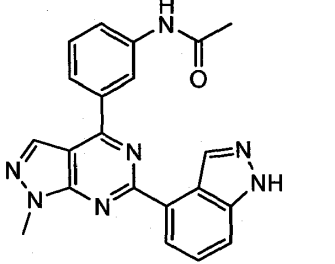
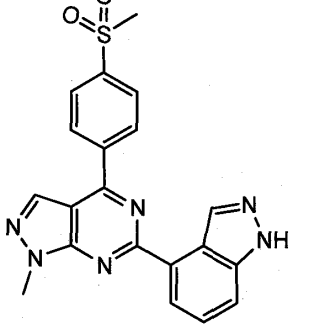
Los efectos anti-proliferativos de los compuestos de Fórmula I ilustrativos se midieron por medio del Análisis CellTiter-Glo<sup>®</sup> (Ejemplo 84) frente a varias líneas de células tumorales, incluyendo PC<sub>3</sub>, Detroit 562, y MDAMB361.1. Se establecieron los valores de  $CE_{50}$  para los compuestos sometidos a ensayo. El intervalo de actividades de potencia de las células *in vitro* fue de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 10  $\mu$ M.

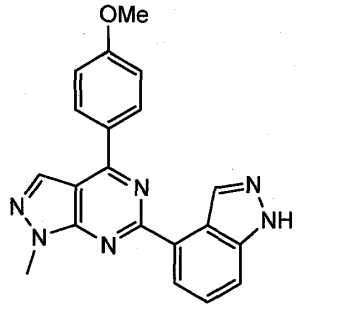
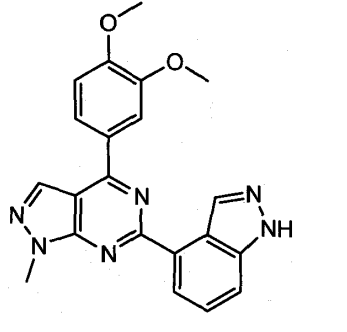
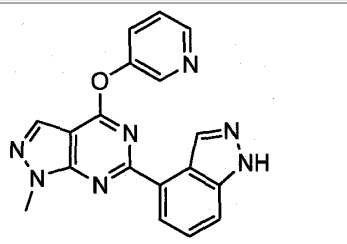
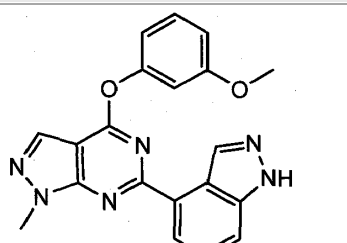
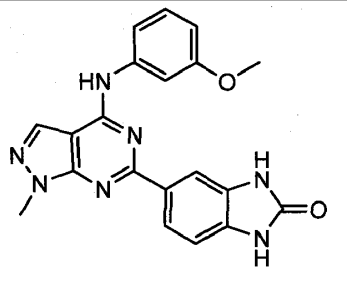
Se midieron ciertas propiedades ADME para ciertos compuestos ilustrativos mediante análisis que incluían: Permeabilidad Caco-2 (Ejemplo 85), Aclaramiento de Hepatocitos (Ejemplo 86), Inhibición del Citocromo P450 (Ejemplo 87), Inducción del Citocromo P450 (Ejemplo 88), Unión a Proteínas Plasmáticas (Ejemplo 89), y bloqueo del canal de hERG (Ejemplo 90).

Se elaboraron los compuestos de fórmula I ilustrativos Núm. 101 a 189 de la Tabla 1, se caracterizaron, y se sometieron a ensayo para determinar la actividad PI3K de acuerdo con los métodos de esta invención, y tienen las siguientes estructuras y los nombres correspondientes (ChemDraw Ultra, Versión 9.0.1, CambridgeSoft Corp., Cambridge MA).

Tabla 1

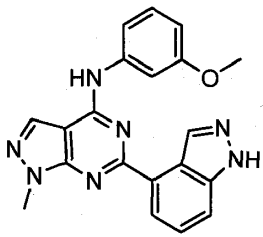
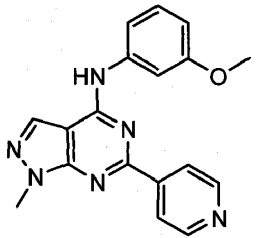
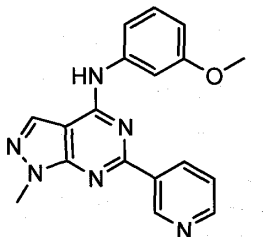
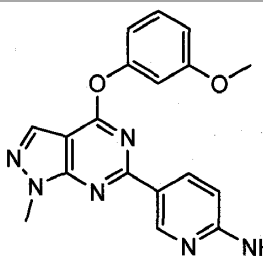
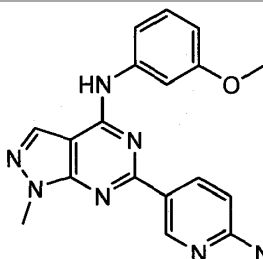
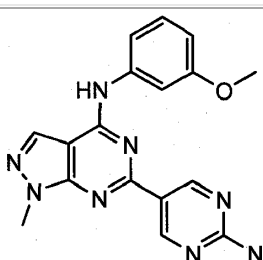
Núm.	Estructura	Nombre
101		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
102		4-(3,4-dimetoxifenoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
103		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
104		N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)fenil) metanosulfonamida
105		6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

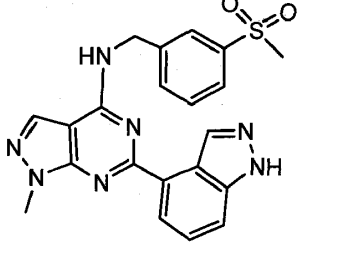
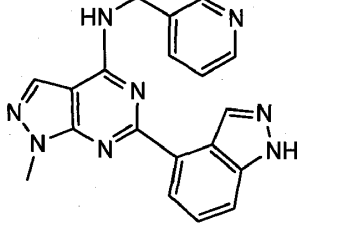
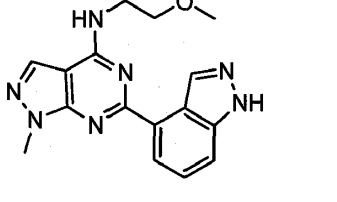
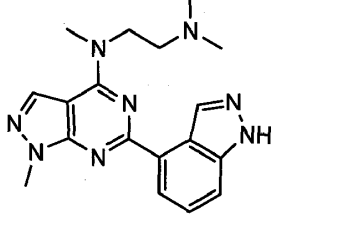
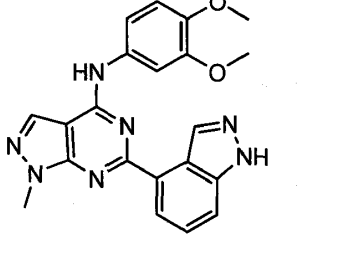
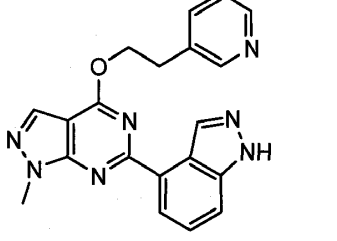
Núm.	Estructura	Nombre
106		3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-il) benzonitrilo
107		3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilbenzamida
108		6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
109		N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)fenil) acetamida
110		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

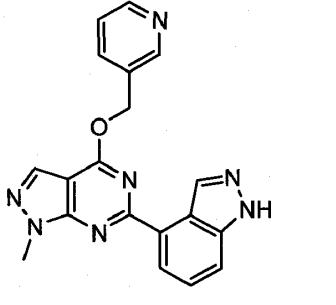
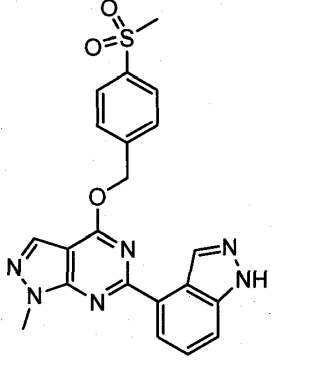
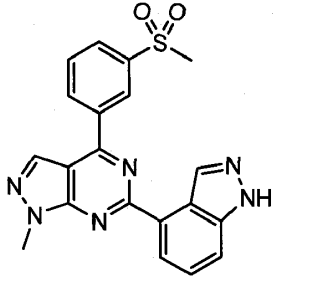
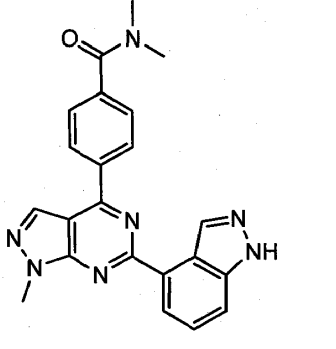
Núm.	Estructura	Nombre
111		6-(1H-indazol-4-yl)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
112		4-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
113		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-(piridin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
114		6-(1H-indazol-4-yl)-4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
115		5-(4-(3-metoxifenilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona

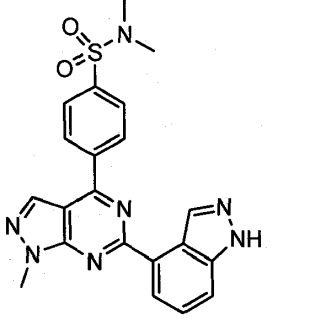
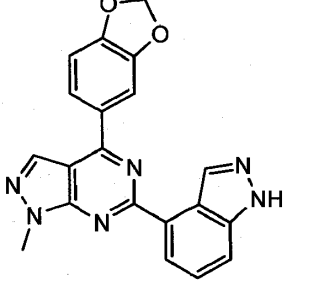
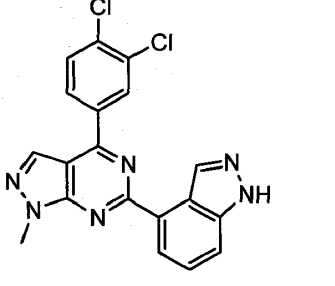
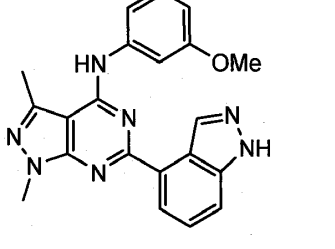
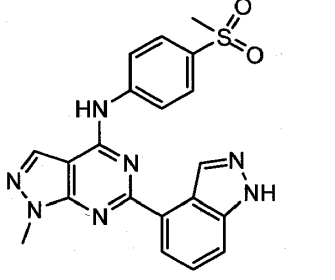
Núm.	Estructura	Nombre
116		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(quinolin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
117		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(quinolin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
118		6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
119		6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
120		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
121		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

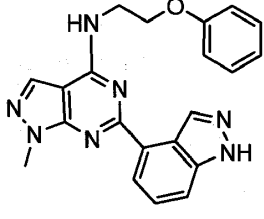
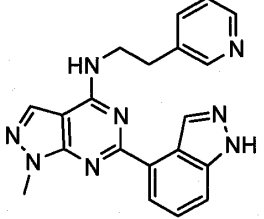
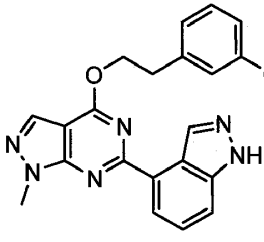
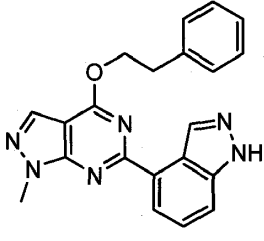
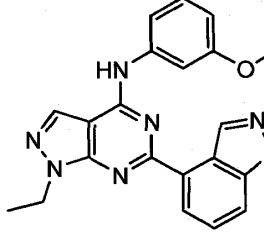
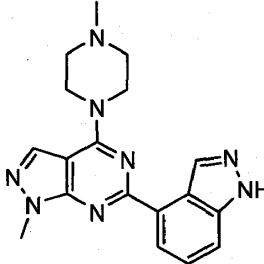


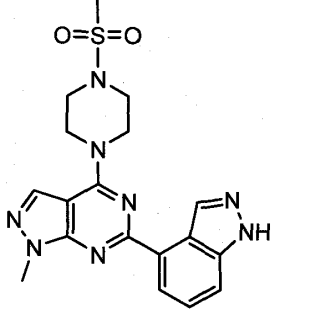
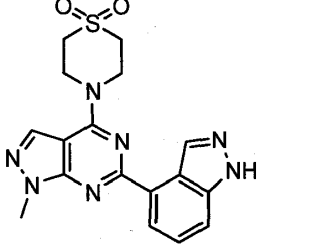
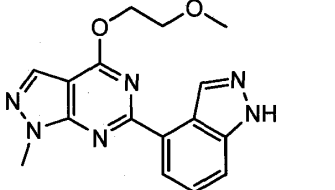
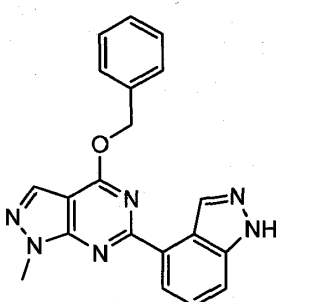
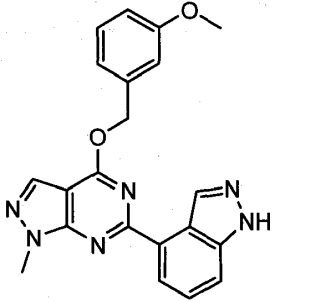
Núm.	Estructura	Nombre
122		6-(1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
123		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
124		N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
125		5-(4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il) piridin-2-amina
126		6-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
127		6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Núm.	Estructura	Nombre
128		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonil)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
129		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
130		6-(1H-indazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
131		N1-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina
132		N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
133		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-3-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

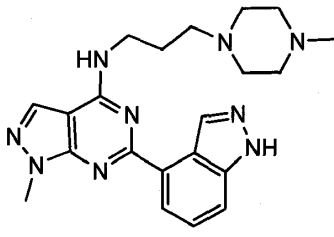
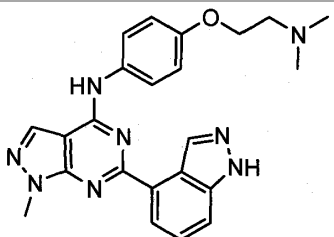
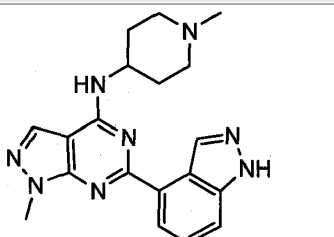
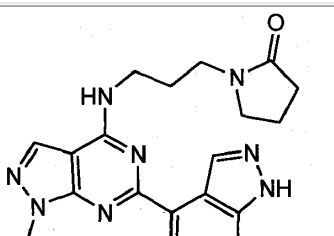
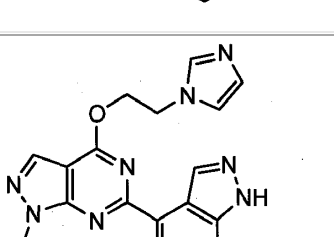
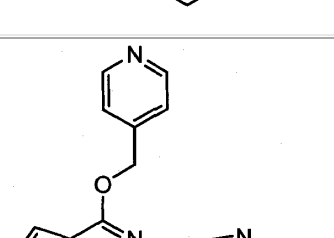
Núm.	Estructura	Nombre
134		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
135		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)enciloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
136		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
137		4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

Núm.	Estructura	Nombre
138		4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida
139		4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
140		4-(3,4-diclorofenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
141		6-(1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
142		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

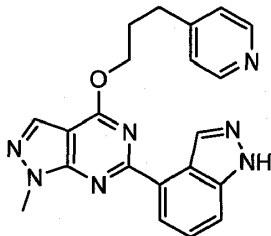
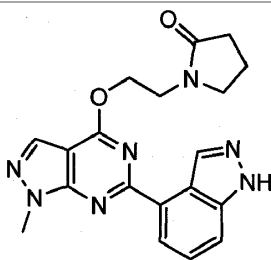
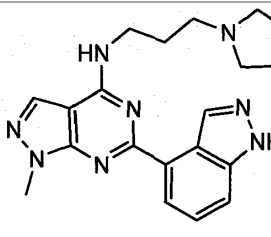
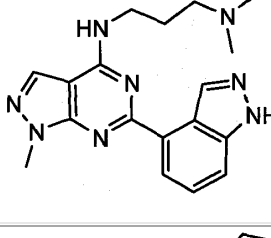
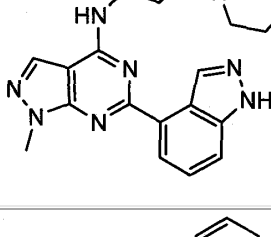
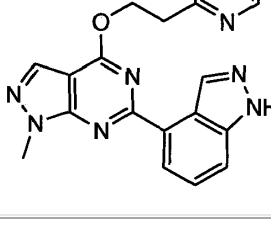
Núm.	Estructura	Nombre
143		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-N-(2-fenoxietilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
144		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
145		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
146		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-fenetoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
147		1-etil-6-(1H-indazol-4-yl)-N-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
148		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

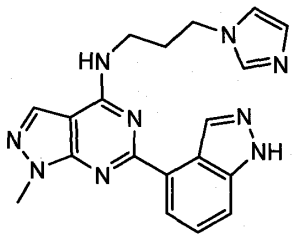
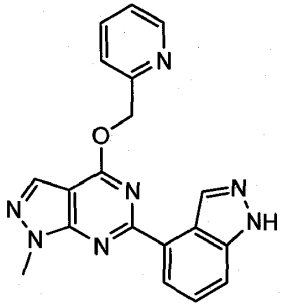
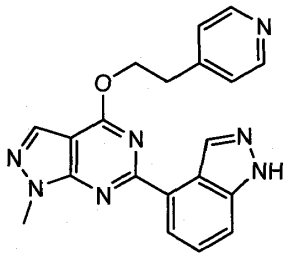
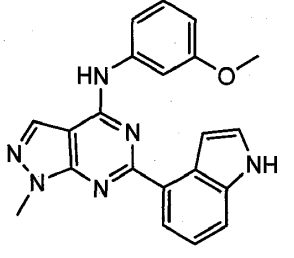
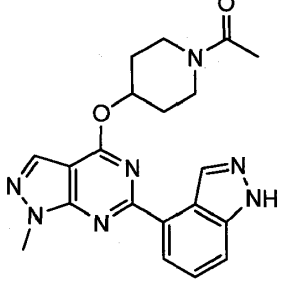
Núm.	Estructura	Nombre
149		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
150		4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-S-dioxotiomorfolina
151		6-(1H-indazol-4-il)-4-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
152		4-(benciloxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
153		6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

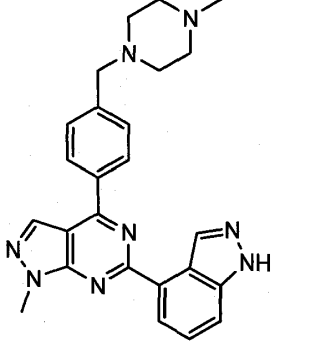
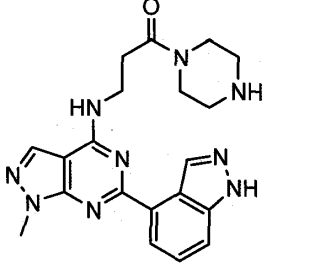
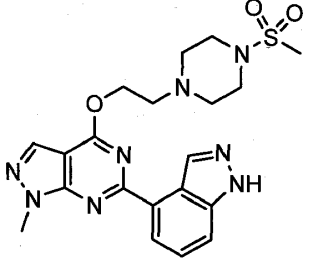
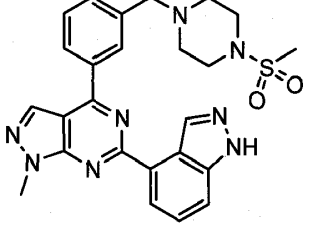
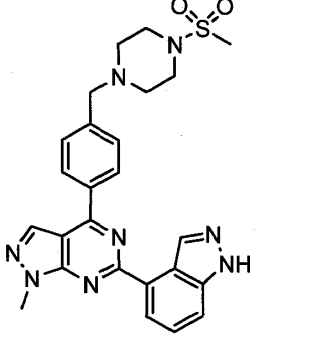
Núm.	Estructura	Nombre
154		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
155		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
156		N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
157		N-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)acetamida
158		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(piridin-3-il)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
159		3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida

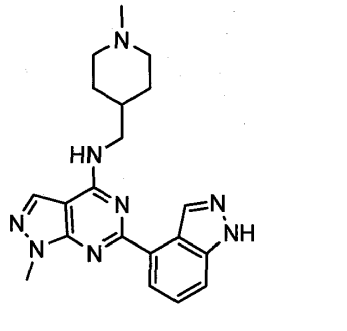
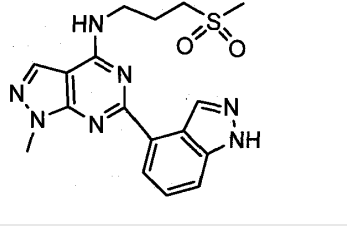
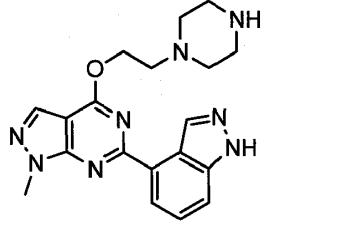
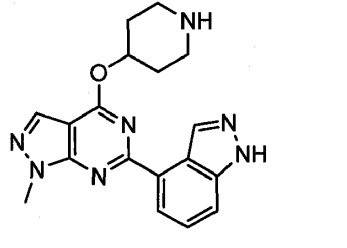
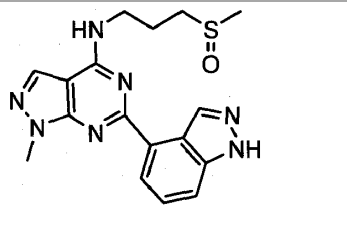
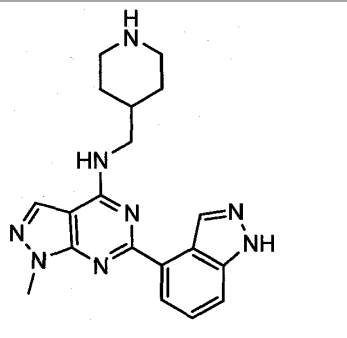
Núm.	Estructura	Nombre
160		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
161		N-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
162		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
163		1-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona
164		4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
165		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

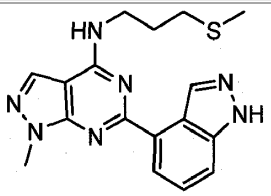
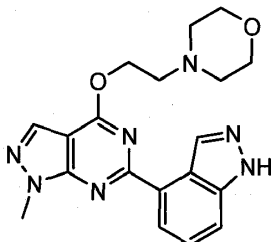


Núm.	Estructura	Nombre
166		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(piridin-4-il)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
167		1-(2-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona
168		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
169		N1-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina
170		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-morfolinopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
171		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-2-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Núm.	Estructura	Nombre
172		N-(3-(1H-imidazol-1-yl)propil)-6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
173		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
174		6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-4-(2-(piridin-4-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
175		6-(1H-indol-4-yl)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
176		1-(4-(6-(1H-indazol-4-yl)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il) etanona

Núm.	Estructura	Nombre
177		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
178		3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona
179		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
180		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
181		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-((4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina

Núm.	Estructura	Nombre
182		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
183		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
184		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
185		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina
186		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonil)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
187		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(piperidin-4-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

Núm.	Estructura	Nombre
188		6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metiltilio)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina
189		4-(2-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)etil) morfolina

#### Administración de los compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la invención se pueden administrar mediante cualquier ruta apropiada para la afección que se vaya a tratar. Las rutas adecuadas incluyen la oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intraarterial, intradérmica, intratecal y epidural), transdérmica, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal, intraperitoneal, intrapulmonar e intranasal. Para el tratamiento inmunosupresor local, los compuestos se pueden administrar por administración intralesional, incluyendo la perfusión o poniendo en contacto el injerto con el inhibidor antes del trasplante de otro modo. Se apreciará que la ruta preferida puede variar, por ejemplo, con la afección del receptor. Cuando el compuesto se administra por vía oral, se puede formular en forma de una píldora, cápsula, comprimido, etc. con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Cuando el compuesto se administra parenteralmente, se puede formular con un vehículo parenteral farmacéuticamente aceptable y en una forma inyectable de dosificación unitaria, como se detalla a continuación.

Una dosis para tratar pacientes humanos puede variar desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1.000 mg de compuesto de Fórmula I. Una dosis típica puede ser de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 300 mg del compuesto. Una dosis se puede administrar una vez al día (QID), dos veces al día (BID), o más frecuentemente, dependiendo de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, incluyendo absorción, distribución, metabolismo y excreción del compuesto concreto. Además, los factores de toxicidad pueden influir en el régimen de dosificación y administración. Cuando se administra por vía oral, la píldora, la cápsula o el comprimido se pueden ingerir diariamente o con menos frecuencia durante un período de tiempo determinado. El régimen puede repetirse durante varios ciclos de terapia.

#### Métodos de tratamiento con compuestos de Fórmula I

Los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de enfermedades, afecciones y/o trastornos hiperproliferativos incluyendo, pero no limitados a, aquellos caracterizados por la expresión en exceso de quinasas lipídicas, p. ej., PI3 quinasa. Por consiguiente, otro aspecto de esta invención incluye métodos de tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones que pueden ser tratadas o prevenidas mediante la inhibición de quinasas lipídicas, incluyendo PI3. En una realización, el método comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización, se trata a un paciente humano con un compuesto de Fórmula I y un portador, coadyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable, en donde dicho compuesto de Fórmula I está presente en una cantidad que inhibe de manera detectable la actividad de la PI3 quinasa.

Los cánceres que pueden ser tratados de acuerdo con los métodos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, trastornos mieloides, trastornos linfoides, linfoma de células pilosas, cavidad bucal, faringe (oral), labios, lengua, faringe, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso

central, linfoma de Hodking y leucemia.

Otro aspecto de esta invención proporciona un compuesto de esta invención para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones descritas en la presente memoria en un mamífero, por ejemplo, un ser humano, que padece semejante enfermedad o afección. Asimismo se proporciona el uso de un compuesto de esta invención en la preparación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y afecciones descritas en la presente memoria en un animal de sangre caliente, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano, que padece semejante trastorno.

#### Formulaciones farmacéuticas

Con el fin de usar un compuesto de esta invención para el tratamiento terapéutico (incluyendo el tratamiento profiláctico) de mamíferos incluyendo seres humanos, éste normalmente se formula de acuerdo con la práctica farmacéutica convencional en forma de una composición farmacéutica. De acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esta invención asociado con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

Una formulación típica se prepara mezclando un compuesto de la presente invención y un portador, diluyente o excipiente. Los portadores, diluyentes y excipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como carbohidratos, ceras, polímeros solubles y/o hinchables en agua, materiales hidrófilos o hidrófobos, gelatina, aceites, disolventes, agua y similares. El portador, diluyente o excipiente particular, utilizado dependerá de los medios y los fines para los que se está aplicando el compuesto de la presente invención. Los disolventes se seleccionan generalmente basándose en disolventes reconocidos por los expertos en la técnica como seguros (GRAS) para ser administrados a un mamífero. En general, los disolventes seguros son disolventes acuosos no tóxicos tales como agua y otros disolventes no tóxicos que son solubles en o miscibles con agua. Los disolventes acuosos adecuados incluyen agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles (por ejemplo, PEG 400, PEG 300), etc. y mezclas de los mismos. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizantes, agentes tensioactivos, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificadores, antiapelmazantes, coadyuvantes de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes aromatizantes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o una composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

Las formulaciones se pueden preparar utilizando procedimientos de disolución y mezcla convencionales. Por ejemplo, la sustancia fármaco a granel (es decir, el compuesto de la presente invención o la forma estabilizada del compuesto (p. ej., complejo con un derivado de ciclodextrina u otro agente complejante conocido) se disuelve en un disolvente adecuado en presencia de uno o más de los excipientes descritos anteriormente. El compuesto de la presente invención se formula típicamente en formas de dosificación farmacéuticas para proporcionar una dosificación fácilmente controlable del fármaco y para permitir la conformidad del paciente con el régimen prescrito.

La composición farmacéutica (o formulación) para la aplicación se puede envasar en una variedad de formas, dependiendo del método utilizado para la administración del fármaco. Generalmente, un artículo para distribución incluye un recipiente que tiene depositado en su interior la formulación farmacéutica en una forma apropiada. Los recipientes adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica e incluyen materiales tales como botellas (plástico y vidrio), saquitos, ampollas, bolsas de plástico, cilindros metálicos y similares. El recipiente también puede incluir un ensamblaje a prueba de manipulación para evitar el acceso indiscreto al contenido del paquete. Además, el recipiente tiene depositado sobre el mismo una etiqueta que describe el contenido del recipiente. La etiqueta puede incluir también advertencias apropiadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención se pueden preparar por diversas rutas y tipos de administración. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I que tiene el grado de pureza deseado, opcionalmente, puede mezclarse con diluyentes, portadores, excipientes o estabilizantes adecuados farmacéuticamente aceptables (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16<sup>a</sup> edición, Osol, A. Ed.), en forma de una formulación liofilizada, polvo molido, o disolución acuosa. La formulación puede llevarse a cabo mediante mezcla a temperatura ambiente al pH apropiado, y en el grado de pureza deseado, con portadores fisiológicamente aceptables, es decir, portadores que no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas. El pH de la formulación depende principalmente del uso particular y de la concentración del compuesto, pero puede variar de aproximadamente 3 a aproximadamente 8. La formulación en un tampón de acetato a pH 5 es una realización adecuada.

El compuesto de esta invención para su uso en la presente memoria es preferiblemente estéril. En particular, las formulaciones que se van a utilizar para la administración *in vivo* deben ser estériles. Semejante esterilización se logra fácilmente mediante filtración a través de membranas de filtración en condiciones estériles.

El compuesto se puede almacenar normalmente en forma de una composición sólida, una formulación liofilizada o en forma de una disolución acuosa.

- Las composiciones farmacéuticas de la invención se formularán, dosificarán y administrarán de una manera, es decir, cantidades, concentraciones, calendarios, cursos, vehículos y rutas de administración, coherente con la buena práctica médica. Los factores a considerar en este contexto incluyen el trastorno concreto que se vaya a tratar, el mamífero concreto que se vaya a tratar, el estado clínico del paciente individual, la causa del trastorno, el sitio de suministro del agente, el método de administración, el calendario de administración, y otros factores conocidos por los médicos. La "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto que se va a administrar se regirá por tales consideraciones, y es la cantidad mínima necesaria para prevenir, mejorar, o tratar el trastorno mediado por los factores de coagulación. Semejante cantidad se encuentra preferiblemente por debajo de la cantidad que es tóxica para el anfitrión o que hace al anfitrión más susceptible de hemorragia.
- 5
- 10 Como proposición general, la cantidad farmacéuticamente eficaz inicial del inhibidor administrado parenteralmente por dosis estará en el intervalo de aproximadamente 0,01-100 mg/kg, es decir, aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal del paciente por día, siendo el intervalo inicial típico del compuesto utilizado de 0,3 a 15 mg/kg/día.
- Los diluyentes, portadores, excipientes y estabilizantes aceptables no son tóxicos para los receptores a las dosificaciones y concentraciones empleadas, e incluyen tampones tales como fosfato, citrato y otros ácidos orgánicos; antioxidantes incluyendo ácido ascórbico y metionina; conservantes (tales como cloruro de octadecildimetilbencilamonio, cloruro de hexametonio; cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio; fenol, alcohol butílico o bencílico; alquilparabenos tales como metil- o propilparabeno; catecol; resorcinol; ciclohexanol; 3-pentanol; y m-cresol); polipéptidos de bajo peso molecular (menos de aproximadamente 10 residuos); proteínas, tales como albúmina de suero, gelatina, o inmunoglobulinas; polímeros hidrófilos tales como polivinilpirrolidona; aminoácidos tales como glicina, glutamina, asparragina, histidina, arginina o lisina; monosacáridos, disacáridos y otros carbohidratos incluyendo glucosa, manosa, o dextrinas; agentes quelantes tales como EDTA; azúcares tales como sacarosa, manitol, trehalosa o sorbitol; contraiones formadores de sales tales como sodio; complejos metálicos (por ejemplo, complejos de Zn-proteína); y/o tensioactivos no iónicos tales como TWEEN™, PLURONICS™ o polietilenglicol (PEG). Los ingredientes farmacéuticos activos también pueden atraparse en microcápsulas preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina y microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de liberación de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones. Tales técnicas se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences 16ª edición, Osol, A. Ed. (1980).
- 15
- 20
- 25
- 30 Se pueden preparar preparaciones de liberación sostenida de los compuestos de Fórmula I. Los ejemplos adecuados de preparaciones de liberación sostenida incluyen matrices semipermeables de polímeros hidrófobos sólidos que contienen un compuesto de Fórmula I, cuyas matrices están en forma de artículos conformados, p. ej., películas, o microcápsulas. Los ejemplos de las matrices de liberación sostenida incluyen poliésteres, hidrogeles (por ejemplo, poli(metacrilato de 2-hidroxietilo), o poli(alcohol vinílico)), polilactidas (Patente de los Estados Unidos Núm. 3.773.919), copolímeros de ácido L-glutámico y gamma-etil-L-glutamato, acetato de etilenvinilo no degradable, copolímeros degradables de ácido láctico-ácido glicólico tales como el LUPRON DEPOT™ (microesferas inyectables compuestas de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico y acetato de leuprolida) y ácido poli-D-(-)-3-hidroxi-butírico.
- 35
- Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las rutas de administración que se detallan en la presente memoria. Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por medio de cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de farmacia. Las técnicas y formulaciones en general se encuentran en *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Mack Publishing Co., Easton, PA). Tales métodos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.
- 40
- 45
- Las formulaciones de un compuesto de Fórmula I adecuadas para la administración oral se pueden preparar en forma de unidades discretas tales como píldoras, cápsulas, sellos o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de Fórmula I.
- Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del ingrediente activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden estar opcionalmente recubiertos o ranurados y opcionalmente se formulan de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo a partir de los mismos.
- 50
- 55 Los comprimidos, trociscos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, p. ej., cápsulas de gelatina, jarabes o elixires se pueden preparar para uso oral. Las formulaciones de compuestos de Fórmula I destinadas a uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes incluyendo agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes

conservantes, con el fin de proporcionar una preparación agradable al paladar. Son aceptables los comprimidos que contienen el ingrediente activo en mezcla con un excipiente no tóxico farmacéuticamente aceptable que es adecuado para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sodio, lactosa, fosfato de calcio o de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido algínico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas incluyendo microencapsulación para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar de ese modo una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, se puede emplear un material de demora temporal tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Para el tratamiento del ojo u otros tejidos externos, p. ej., boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente en forma de una pomada o crema tópica que contienen el ingrediente activo o los ingredientes activos en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 a 20% p/p. Cuando se formulan en una pomada, los ingredientes activos se pueden emplear con un base para pomada ya sea parafínica o miscible con agua. Alternativamente, los ingredientes activos se pueden formular en forma de una crema con una base para crema de aceite-en-agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base para crema puede incluir un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que mejora la absorción o penetración del ingrediente activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen dimetilsulfóxido y análogos relacionados.

La fase oleosa de las emulsiones de esta invención puede estar constituida por ingredientes conocidos de una manera conocida. Si bien la fase puede comprender solamente un emulsionante, comprende deseablemente, una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o tanto una grasa como un aceite. Preferiblemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el emulsionante o los emulsionantes con o sin uno o varios estabilizadores constituyen la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la denominada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersa oleosa de las formulaciones en crema. Los emulsionantes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween® 60, Span® 80, alcohol cetosteárilico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, monoestearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio®.

Las suspensiones acuosas de los compuestos de Fórmula I contienen los materiales activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, croscarmelosa, povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes tales como un fosfáido de origen natural (p. ej., lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (p. ej., estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (p. ej., heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (p. ej., monooleato de polioxietilensorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de Fórmula I pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una disolución en 1,3-butanodiol o preparada en forma de un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se pueden emplear convencionalmente aceites fijados, estériles, como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijado blando incluyendo mono- o diglicéridos sintéticos. Además, se pueden utilizar también ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con el material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del anfitrión tratado y del modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación temporal destinada a la administración oral a seres humanos puede contener de aproximadamente 1 a 1.000 mg de material activo compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de material portador que puede variar de aproximadamente 5 a aproximadamente 95% de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica se puede preparar para proporcionar cantidades fácilmente medibles para la administración. Por ejemplo, una disolución acuosa destinada a la infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg de ingrediente activo por mililitro de disolución con el fin de que se pueda producir la infusión de un volumen adecuado a una velocidad de aproximadamente 30 ml/h.



Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes.

5 Las formulaciones adecuadas para la administración tópica en el ojo también incluyen gotas para los ojos en donde el ingrediente activo se disuelve o suspende en un portador adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el ingrediente activo. El ingrediente activo está preferiblemente presente en tales formulaciones en una concentración de aproximadamente 0,5 a 20% p/p, por ejemplo de aproximadamente 0,5 a 10% p/p, por ejemplo de aproximadamente 1,5% p/p.

10 Las formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen grageas que comprenden el ingrediente activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y acacia o tragacanto; pastillas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia; y enjuagues bucales que comprenden el ingrediente activo en un portador líquido adecuado.

15 Las formulaciones para administración rectal se pueden presentar en forma de un supositorio con una base adecuada que comprende por ejemplo manteca de cacao o un salicilato.

20 Las formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 0,1 a 500 micras (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 micras en incrementos de micras tales como 0,5, 1, 30 micras, 35 micras, etc.), que se administra por inhalación rápida a través del conducto nasal o por inhalación a través de la boca con el fin de alcanzar los sacos alveolares. Las formulaciones adecuadas incluyen disoluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo. Las formulaciones adecuadas para la administración en aerosol o polvo seco se pueden preparar de acuerdo con métodos convencionales y se pueden liberar con otros agentes terapéuticos tales como los compuestos utilizados hasta ahora en el tratamiento o profilaxis de los trastornos como se describe a continuación.

25 Las formulaciones adecuadas para la administración vaginal se pueden presentar en forma de pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones para pulverización que contienen además del ingrediente activo, portadores tales como los conocidos en la técnica por ser apropiados.

30 Las formulaciones se pueden envasar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en condiciones de secado por congelación (liofilizado) que requieren sólo la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua, para la inyección inmediatamente antes de su uso. Las disoluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se preparan a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una sub-dosis diaria unitaria, como se ha indicado anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del ingrediente activo.

35 La invención proporciona además composiciones veterinarias que comprenden al menos un ingrediente activo como se ha definido anteriormente junto con un portador veterinario. Los portadores veterinarios son materiales útiles para el propósito de administrar la composición y pueden ser materiales sólidos, líquidos o gaseosos que son por otra parte inertes o aceptables en la técnica veterinaria y son compatibles con el ingrediente activo. Estas composiciones veterinarias se pueden administrar por vía parenteral, por vía oral o por cualquier otra vía deseada.

#### Terapia combinada

40 Los compuestos de Fórmula I se pueden emplear solos o combinados con otros agentes terapéuticos para el tratamiento de una enfermedad o trastorno descritos en la presente memoria, tales como un trastorno hiperproliferativo (p. ej., cáncer). En ciertas realizaciones, un compuesto de Fórmula I se combina en una formulación de combinación farmacéutica o un régimen de dosificación en forma de terapia combinada, con un segundo compuesto que tiene propiedades anti-hiperproliferativas o que es útil para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo (p. ej., cáncer). El segundo compuesto de la formulación de combinación farmacéutica o régimen de dosificación tiene preferiblemente actividades complementarias a las del compuesto de Fórmula I de tal manera que no se afecten negativamente entre sí. Estos compuestos están presentes adecuadamente combinados en cantidades que son eficaces para los fines previstos. En una realización, una composición de esta invención comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, combinado con un agente quimioterapéutico tal como los descritos en la presente memoria.

55 La terapia combinada se puede administrar en forma de un régimen simultáneo o sucesivo. Cuando se administra sucesivamente, la combinación se puede administrar en dos o más administraciones. La administración combinada incluye la administración simultánea, utilizando formulaciones separadas o una única formulación farmacéutica, y la administración consecutiva en cualquier orden, en donde preferiblemente hay un periodo de tiempo, mientras que ambos agentes activos (o todos) ejercen simultáneamente sus actividades biológicas.

Las dosis adecuadas para cualquiera de los agentes administrados simultáneamente anteriores son aquellas que se utilizan actualmente y se pueden disminuir debido a la acción combinada (sinergia) del agente recién identificado y otros agentes quimioterapéuticos o tratamientos.

5 La terapia combinada puede proporcionar "sinergia" y demostrar ser "sinérgica", es decir, el efecto logrado cuando los ingredientes activos se utilizan juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de la utilización de los compuestos por separado. Se puede lograr un efecto sinérgico cuando los ingredientes activos son: (1) co-  
10 formulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada de dosificación unitaria; (2) liberados por la alternancia o en paralelo en forma de formulaciones separadas; o (3) por algún otro régimen. Cuando se libera en una terapia de alternancia, se puede alcanzar un efecto sinérgico cuando se administran o se liberan los compuestos de manera sucesiva, p. ej., mediante diferentes inyecciones en jeringas separadas, píldoras o cápsulas separadas, o infusiones separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra una dosificación eficaz de cada ingrediente activo de forma secuencial, es decir, seriadamente, mientras que en la terapia combinada, las dosis efectivas de dos o más ingredientes activos se administran juntas.

15 En una realización concreta de terapia anti-cancerosa, se pueden combinar un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, con otros agentes quimioterapéuticos, hormonales o anticuerpos tales como los descritos en la presente memoria, así como se pueden combinar con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias combinadas de acuerdo con la presente invención comprenden de este modo la administración de al menos un compuesto de  
20 Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento contra el cáncer. Las cantidades del compuesto o los compuestos de Fórmula I y el otro o los otros agentes quimioterapéuticos farmacéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

#### Metabolitos de los compuestos de Fórmula I

25 También se encuentran dentro del alcance de esta invención los productos metabólicos *in vivo* de Fórmula I descritos en la presente memoria. Tales productos pueden resultar por ejemplo de la oxidación, reducción, hidrólisis, amidación, desamidación, esterificación, desesterificación, escisión enzimática, y similares, del compuesto administrado. Por consiguiente, la invención incluye metabolitos de compuestos de Fórmula I, incluyendo los compuestos producidos por medio de un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de esta  
30 invención con un mamífero durante un período de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo.

Los productos metabólicos se identifican típicamente preparando un isótopo radiomarcado (p. ej.,  $^{14}\text{C}$  o  $^3\text{H}$ ) de un compuesto de la invención, administrándolo parenteralmente a una dosis detectable (p. ej., mayor de aproximadamente 0,5 mg/kg) a un animal tal como una rata, ratón, cobaya, mono, o ser humano, dando tiempo suficiente para que se produzca el metabolismo (típicamente de aproximadamente 30 segundos a 30 horas) y  
35 aislando sus productos de conversión de la orina, sangre u otras muestras biológicas. Estos productos se aíslan fácilmente ya que están marcados (otros se aíslan mediante el uso de anticuerpos capaces de unirse a los epítopos que sobreviven en el metabolito). Las estructuras del metabolito se determinan de manera convencional, p. ej., por medio de MS, LC/MS o análisis de RMN. En general, el análisis de metabolitos se hace de la misma manera que los estudios de metabolismo de fármacos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los productos de metabolitos, siempre que no se encuentran de otra forma *in vivo*, son útiles en análisis de diagnóstico para la dosificación terapéutica de los compuestos de la invención.  
40

#### Artículos de fabricación

En otra realización de la invención, se proporciona un artículo de fabricación, o "kit", que contiene materiales útiles para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos anteriormente. En una realización, el kit comprende  
45 un recipiente que comprende un compuesto de Fórmula I, o un estereoisómero, isómero geométrico, tautómero, solvato, metabolito, o sal o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo. El kit puede comprender además una etiqueta o prospecto en o asociado con el recipiente. El término "prospecto" se utiliza para referirse a las instrucciones incluidas habitualmente en los paquetes comerciales de productos terapéuticos, que contienen información sobre las indicaciones, uso, dosis, administración, contraindicaciones y/o advertencias relativas a la  
50 utilización de dichos productos terapéuticos. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, botellas, viales, jeringas, envase blíster, etc. El recipiente se puede formar a partir de una variedad de materiales tales como vidrio o plástico. El recipiente puede contener un compuesto de Fórmula I o una formulación del mismo que es eficaz para tratar la afección y puede tener un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable por una aguja de inyección hipodérmica). Al menos un agente activo de la composición es un compuesto de Fórmula I. La etiqueta o prospecto indica que la composición se utiliza para tratar la afección de elección, tal como cáncer. Además, la etiqueta o prospecto puede indicar que el paciente a tratar es uno que tiene un trastorno tal como un trastorno hiperproliferativo, neurodegeneración, hipertrofia cardíaca, dolor, migraña o una enfermedad o evento neurotraumáticos. En una realización, la etiqueta o prospecto indica que la composición que comprende un compuesto de Fórmula I se puede utilizar para tratar un  
55

trastorno resultante del crecimiento anormal de células. La etiqueta o prospecto puede indicar también que la composición se puede utilizar para tratar otros trastornos. Alternativamente, o adicionalmente, el artículo de fabricación puede comprender además un segundo recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

El kit puede comprender además instrucciones para la administración del compuesto de Fórmula I y, si está presente, la segunda formulación farmacéutica. Por ejemplo, si el kit comprende una primera composición que comprende un compuesto de Fórmula I y una segunda formulación farmacéutica, el kit puede comprender además instrucciones para la administración simultánea, secuencial o separada de la primera y la segunda composiciones farmacéuticas a un paciente que lo necesite.

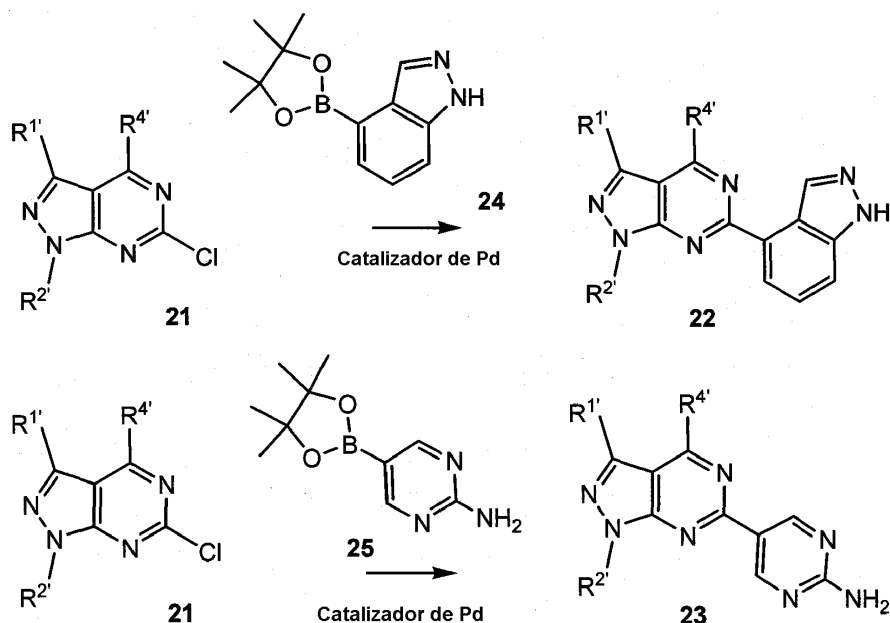
En otra realización, los kits son adecuados para la liberación de formas orales sólidas de un compuesto de Fórmula I, tales como comprimidos o cápsulas. Tal kit incluye preferiblemente un número de dosificaciones unitarias. Tales kits pueden incluir una tarjeta que tenga las dosificaciones orientadas en el orden de su uso previsto. Un ejemplo de tal kit es un "envase blíster". Los envases blíster son bien conocidos en la industria del envasado y se usan ampliamente para el envasado de formas de dosificación unitarias farmacéuticas. Si se desea, se puede proporcionar una ayuda de memoria, por ejemplo en forma de números, letras u otras marcas o con un prospecto con un calendario, designando los días del programa de tratamiento en los cuales se pueden administrar las dosis.

De acuerdo con una realización, un kit puede comprender (a) un primer recipiente con un compuesto de Fórmula I contenido en el mismo; y opcionalmente (b) un segundo recipiente con una segunda formulación farmacéutica contenida en el mismo, en donde la segunda formulación farmacéutica comprende un segundo compuesto con actividad anti-hiperproliferativa. Alternativamente, o adicionalmente, el kit puede comprender además un tercer recipiente que comprende un tampón farmacéuticamente aceptable, tal como agua bacteriostática para inyectables (BWF1), solución salina tamponada con fosfato, solución de Ringer y solución de dextrosa. Puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y del usuario, incluyendo otros tampones, diluyentes, filtros, agujas y jeringas.

En otras ciertas realizaciones en donde el kit comprende una composición de Fórmula I y un segundo agente terapéutico, el kit puede comprender un recipiente para contener las composiciones separadas tal como una botella dividida o un paquete de aluminio dividido, sin embargo, las composiciones separadas también pueden estar contenidas dentro de un solo recipiente no dividido. Típicamente, el kit comprende instrucciones para la administración de los componentes separados. La forma de kit es particularmente ventajosa cuando los componentes separados se administran preferiblemente en diferentes formas de dosificación (p. ej., oral y parenteral), se administran en intervalos de dosificación diferentes, o cuando el médico a cargo desea la titulación de los componentes individuales de la combinación.

### 35 Procedimientos preparatorios generales

Procedimiento general A Acoplamiento de Suzuki:

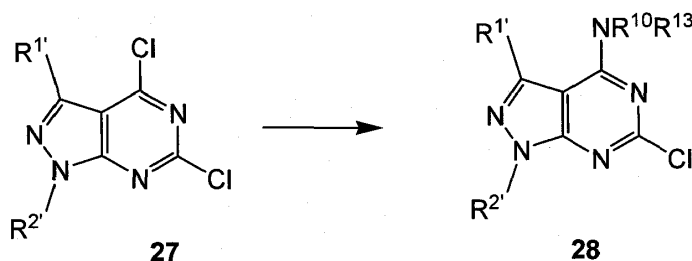


La reacción de acoplamiento de tipo Suzuki es útil para anclar un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado, un heteroarilo bicíclico fusionado, o un fenilo en la posición 6 del anillo de pirimidina de una 6-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **21** (véase el Esquema 4). Por ejemplo, **21** se puede combinar con 1,5 equivalentes de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)1H-indazol **24**, y disolver en 3 equivalentes de carbonato de sodio en forma de una disolución 1 molar en agua y un volumen igual de acetonitrilo. Se añade una cantidad catalítica, o más, de un reactivo de paladio de valencia baja, tal como dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II). Se puede utilizar una variedad de ácidos borónicos o ésteres de ácidos borónicos en lugar del éster indazolborónico indicado. También alternativamente, el nitrógeno del indazol se puede proteger, por ejemplo, el compuesto protegido en N con THP **41**. En algunos casos se utilizó acetato de potasio en lugar de carbonato de sodio para ajustar el pH de la capa acuosa. La reacción se calienta a continuación a aproximadamente 140-150°C a presión en un reactor de microondas tal como Biotage Optimizer (Biotage, Inc.) durante 10 a 30 minutos. El contenido se extrae con acetato de etilo, u otro disolvente orgánico. Después de la evaporación de la capa orgánica, los productos de acoplamiento de Suzuki, 1,3,4-sustituido-6-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **22**, o 1,3,4-sustituido-5-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)pirimidin-2-amina **23**, se pueden purificar sobre sílice o mediante HPLC de fase inversa. Los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> pueden ser R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> como se ha definido, o formas protegidas o precursores de los mismos.

Se añade éster borónico (o ácido) (1,5 eq) **24** o **25**, y un catalizador de paladio tal como cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 eq) a una mezcla del intermedio clorado (1 eq) **21** en acetonitrilo y 1 M de una disolución acuosa de carbonato de sodio (volumen igual al del acetonitrilo). La mezcla de reacción se calienta a 150°C en un microondas durante 15 min. La LC/MS indica cuándo se completa la reacción. Se añade agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtra y se purifica mediante HPLC para producir el producto **22** o **23**. Los sustituyentes R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> pueden ser R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup> como se ha definido, o formas protegidas o precursores de los mismos.

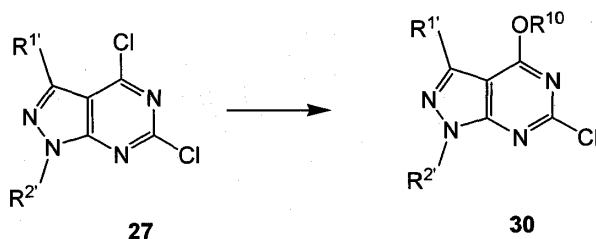
Se puede utilizar una variedad de catalizadores de paladio durante la etapa de acoplamiento de Suzuki para formar los compuestos, incluyendo las realizaciones ilustrativas **22** y **23**. El acoplamiento de Suzuki es una reacción cruzada de acoplamiento mediada por paladio de un haluro de arilo, tal como **21**, con un ácido borónico tal como **24** o **25**. Se pueden utilizar catalizadores de valencia baja Pd(II) y Pd(0) en la reacción de acoplamiento de Suzuki, incluyendo PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Pd(t-Bu)<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub> dppf CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(OAc)/PPh<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[(Pet<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], Pd(DIPHOS)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(Bipy), [PdCl(Ph<sub>2</sub>PCH<sub>2</sub>PPh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>], Cl<sub>2</sub>Pd[P(o-tol)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/P(o-tol)<sub>3</sub>, Pd<sub>2</sub>(dba)/P(furil)<sub>3</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(furil)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd(PMePh<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-F-Ph)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, Cl<sub>2</sub>Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)<sub>2</sub>]<sub>2</sub>, y catalizadores encapsulados Pd EnCat™ 30, Pd EnCat™ TPP30, y Pd(II)EnCat™ BINAP30 (US 2004/0254066).

#### Procedimiento general B



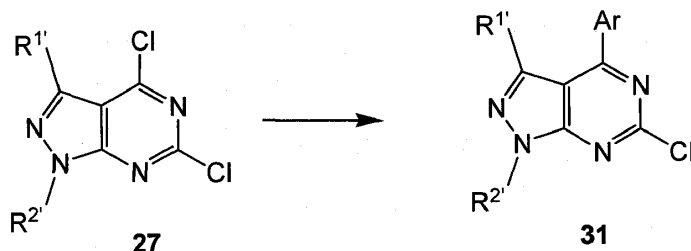
A un intermedio de 4,6-dicloropirazolo[3,4-d]pirimidina **27** en un disolvente tal como etanol se le añaden una amina primaria o secundaria (R<sup>10</sup>R<sup>13</sup>NH, 1,1 equiv.) y una base no nucleofílica tal como trietilamina (NEt<sub>3</sub>, 1,5 eq, 63 µl). Alternativamente, se puede utilizar acetonitrilo como disolvente y se puede utilizar carbonato de potasio como base. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora o durante la noche, las sustancias volátiles se eliminan a vacío y el residuo se reparte entre DCM y salmuera. Si la mezcla es insoluble, ésta se puede someter a sonicación y el producto sólido se recoge mediante filtración. El secado con sulfato de magnesio y la evaporación del disolvente proporcionan el intermedio de N-(6-cloropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina sustituido **28**, a menudo en forma de un sólido cristalino, o mediante trituración. Los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> definidos, o formas protegidas o precursores de los mismos.

#### Procedimiento general D



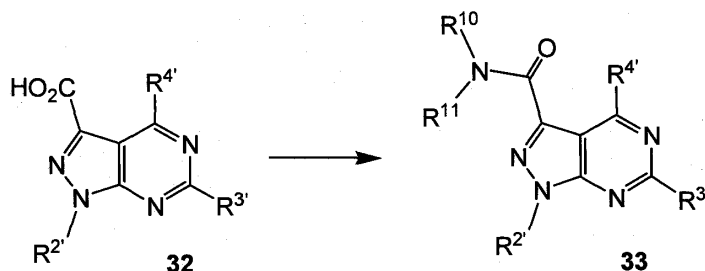
El intermedio de 4,6-dicloropirazolo[3,4-d]pirimidina **27** se añade agitando a una disolución fría (0°C) de un alcohol R<sup>10</sup>OH (1,1 equiv.) e hidruro de sodio (p. ej. suspensión al 60% en peso en aceite mineral, 1,4 equiv.) en THF seco. La mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente durante la noche, y a continuación se sofoca con agua. La posterior extracción con DCM/salmuera y la purificación mediante cromatografía en columna proporcionan el intermedio de alcohol 6-cloropirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il) sustituido **30**. Los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> definidos, o formas protegidas o precursores de los mismos.

Procedimiento general E Acoplamiento de Suzuki en 4-cloro



El intermedio de 4,6-dicloropirazolo[3,4-d]pirimidina **27** y un ácido arilborónico o éster de pinacol (1 eq) se suspenden en acetonitrilo, y se añade carbonato de sodio (3 eq, 80 mg) en disolución con agua. Se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (0,05 eq). La mezcla de reacción se calienta mediante microondas a aproximadamente 80°C durante aproximadamente 5 min. Se añade agua a la mezcla, y el producto precipitado se filtra y se purifica mediante cromatografía en columna para producir el producto de 4-aryl, 6-cloropirazolo[3,4-d]pirimidina **31**. Los sustituyentes R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser los R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> definidos, o formas protegidas o precursores de los mismos.

Procedimiento general F Acoplamiento de amida



Un ácido 1,4,6-sustituido-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-carboxílico **32** se trata con 1,5 eq de HATU, 3 eq de una alquilamina (R<sup>10</sup>R<sup>11</sup>NH) y 3 eq de diisopropiletilamina (DIPEA) en dimetilformamida (DMF) a una concentración aproximadamente 0,1 M. La reacción se agita hasta que se completa y se extrae en acetato de etilo con una disolución saturada de bicarbonato. La capa orgánica se seca, se filtra y se concentra para producir el intermedio bruto. Este intermedio se purifica a través de HPLC de fase inversa para producir el producto **33** donde R<sup>1</sup> es -C(=O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>. Los sustituyentes R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> pueden ser los R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> definidos, o formas protegidas o precursores de los mismos.

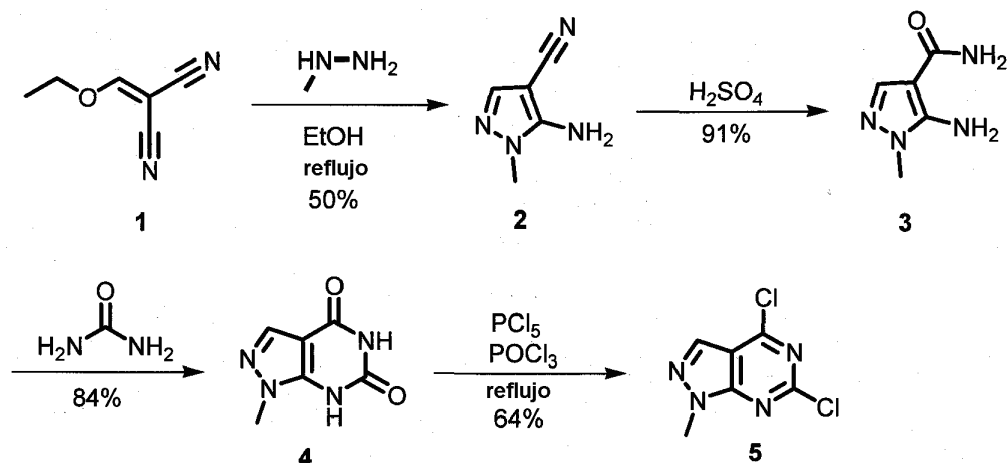
### Ejemplos

Las reacciones químicas descritas en los Ejemplos se pueden adaptar fácilmente para preparar diversos inhibidores de PI3K de la invención, y se considera que los métodos alternativos para preparar los compuestos de esta invención se encuentran dentro del alcance de esta invención. Por ejemplo, la síntesis de los compuestos no ilustrados de acuerdo con la invención se puede realizar satisfactoriamente por medio de las modificaciones evidentes para los expertos en la técnica, p. ej., protegiendo apropiadamente los grupos interferentes, utilizando otros reactivos adecuados conocidos en la técnica distintos de los descritos, y/o realizando modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, se reconocerá que otras reacciones descritas en la presente memoria o conocidas en la técnica tendrán aplicabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

En los Ejemplos descritos a continuación, a no ser que se indique lo contrario todas las temperaturas se representan en grados Celsius. Los reactivos se adquirieron de proveedores comerciales tales como Sigma Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI o Maybridge, y se utilizaron sin purificación adicional a menos que se indique lo contrario. Las reacciones representadas a continuación se realizaron generalmente a una presión positiva de nitrógeno o argón o con un tubo de secado (salvo que se indique lo contrario) en disolventes anhidros, y los matraces de reacción se equiparon típicamente con septos de caucho para la introducción de sustratos y reactivos por medio de una jeringa. El material de vidrio se secó al horno y/o se secó con calor. La cromatografía en columna se llevó a cabo en un sistema Biotage (Fabricante: Dyax Corporation) que tenía una columna de gel de sílice o en un cartucho de sílice SEP PAK® (Waters). Los espectros de RMN H<sup>1</sup> se obtuvieron a 400 MHz en disoluciones de CDCl<sub>3</sub>.

deuterado,  $d_6$ -DMSO,  $CH_3OD$  o  $d_6$ -acetona (referidos en ppm), utilizando cloroformo como patrón de referencia (7,25 ppm). Cuando se informa sobre multiplicidades de picos, se utilizan las siguientes abreviaturas: s (singlete), d (doblete), t (triplete), m (multiplete), br (ancho), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes). Las constantes de acoplamiento, cuando se proporcionan, son referidas en Hertzios ( Hz).

5 Ejemplo 1 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina



Se añadió etoximetilidenmalonitrilo **1** (26,5 g, 0,217 moles) en porciones a una mezcla de N-metilhidrazina (10 g, 0,217 moles) en etanol a una velocidad tal que la mezcla se calentó hasta que hirvió. La mezcla se sometió a reflujo a continuación durante 1h y se enfrió a temperatura ambiente. El producto precipitado se filtró y se lavó con etanol para producir el 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo **2** puro (13 g, 50%).

Una mezcla de 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo **2** (13 g, 0,11 moles) en ácido sulfúrico conc. (30 mL, 0,6 moles) se agitó durante 1h a temperatura ambiente. La mezcla se vertió sobre hielo y la mezcla resultante se alcalinizó a pH = 8 con una disolución acuosa de hidróxido de amonio al 50% en el baño de hielo. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua para producir el amiduro de ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carboxílico **3** (13,5 g, 91%).

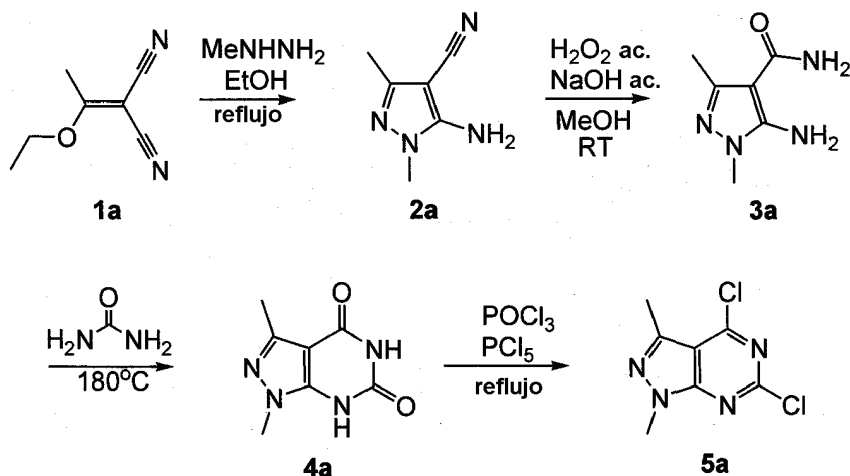
Alternativamente, una mezcla de 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo **2** (3,00 g, 24,59 mmoles), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M (1,1 equiv., 27 ml) y una disolución acuosa a 30% de peróxido de hidrógeno (5 equiv., 14 ml) se agitaron en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante la noche. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío, el precipitado se filtró y se secó para producir amiduro de ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carboxílico **3** (2,99 g, 87%).

Una mezcla de amiduro de ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carboxílico **3** (13,5 g, 0,096 moles) y urea (28,9 g, 0,482 moles) se calentó a 180°C durante 2 h. La reacción se enfrió, y el sólido se disolvió en KOH ac. (50%, aproximadamente 400 mL). La mezcla resultante se neutralizó con ácido acético. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua para producir 1-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6-diona **4** (13,5 g, 84%).

Alternativamente, una mezcla de amiduro de ácido 5-amino-1-metil-1*H*-pirazolo-4-carboxílico **3** (700 mg, 5,00 mmoles) y cloruro de oxalilo (1,2 equiv., 0,5 ml) en tolueno seco (20 ml) se sometió a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió, el precipitado se filtró, se lavó con éter dietílico y se secó para producir 1-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6-diona **4** (765 mg, 92%).

Se añadió pentacloruro de fósforo (15 g, 0,072 moles) a una mezcla de 1-metil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6-diona **4** (6 g, 0,04 moles) en oxiclورو de fósforo (10 ml, 0,12 moles). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre MgSO<sub>4</sub> y se evaporaron para producir 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **5** (4,7 g, 64%).

35

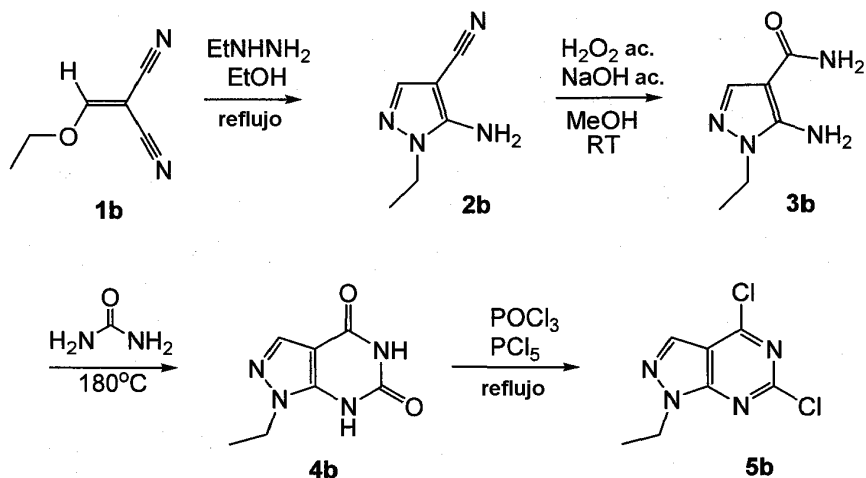
Ejemplo 2 4,6-dicloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5a**

Se añadió en porciones 2-(1-etoxi-etiliden)-malononitrilo **1a** (10 g, 73,45 mmoles) a una mezcla de N-metilhidrazina (1 equiv., 3,88 ml) en etanol (50 ml) y la mezcla de reacción se sometió a refluxo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó para producir 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo **2a** en forma de un sólido cristalino de color blanco (9,85 g, 68%).

Una mezcla de 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo **2a** (3,08 g, 22,63 mmoles), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M (1,1 equiv., 55 ml) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno a aproximadamente 30% (5 eq, 14 ml) se agitaron en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío, el precipitado se filtró y se secó para producir amiduro de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-carboxílico **3a** (3,34 g, 95%).

Una mezcla de amiduro de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1H-pirazolo-4-carboxílico **3a** (3,33 g, 21,61 mmoles) y urea (6,5 g, 5 equiv.) se calentó a 180°C durante 4h. La reacción se enfrió, y el sólido se disolvió en KOH ac. (50%, □200 mL). La mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua para producir 1,3-dimetil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diona **4a** (3,06 g).

Se añadió pentacloruro de fósforo (3,47 g, 3 equiv.) a una mezcla de 1,3-dimetil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-d]pirimidino-4,6-diona **4a** (1 g, 5,56 mmoles) en oxiclورو de fósforo (20 ml). La mezcla de reacción se calentó a refluxo durante 18 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo. La extracción en DCM (3X) y la purificación mediante cromatografía en columna produjeron 4,6-dicloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5a** (680 mg, 63%) en forma de un sólido de color beige.

Ejemplo 3 4,6-Dicloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5b**

Se añadió en porciones etoxi-metilidenmalononitrilo **1b** (1,73 g, 14,17 mmoles) a una mezcla de oxalato de N-etilhidrazina (1 equiv., 2,13 ml) y trietilamina (2,1 equiv., 4,17 ml) en etanol (20 ml) y la mezcla de reacción se sometió a refluxo durante 1 hora, se enfrió a temperatura ambiente, el precipitado se filtró, se lavó con etanol y se secó para producir 5-amino-1-etil-1H-pirazolo-4-carbonitrilo **2b** en forma de un sólido cristalino de color blanco (1,02

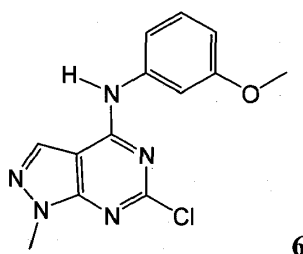
g, 53%).

Una mezcla de 5-amino-1-etil-1*H*-pirazolo-4-carbonitrilo **2b** (630 mg, 4,65 mmoles), una disolución acuosa de hidróxido de sodio 1M (1,1 equiv., 5,12 ml) y una disolución acuosa de peróxido de hidrógeno a aproximadamente 30% (5 equiv., 2,72 ml) se agitaron en metanol (30 ml) a temperatura ambiente durante 3 horas. El volumen de la mezcla de reacción se redujo a vacío, el precipitado se filtró y se secó para producir amiduro de ácido 5-amino-1-etil-1*H*-pirazolo-4-carboxílico **3b** (639 g, 78%).

Una mezcla de amiduro de ácido 5-amino-1,3-dimetil-1*H*-pirazolo-4-carboxílico **3b** (782 mg, 5,07 mmoles) y urea (1,53 g, 5 equiv.) se calentó a 180°C durante 2h. La reacción se enfrió, y el sólido se disolvió en KOH ac. (50%, □200 mL). La mezcla resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 2 M. El producto precipitado se filtró y se lavó con agua para producir 1-etil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6-diona **4b** (690 mg).

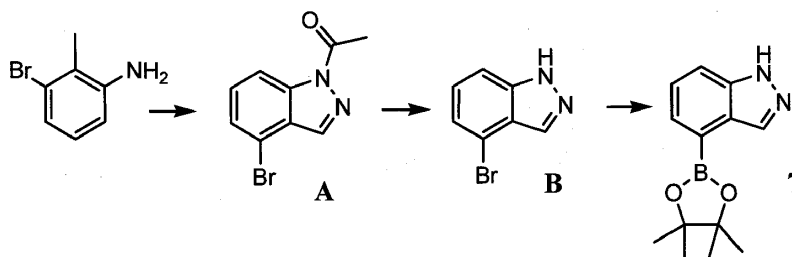
Se añadió pentacloruro de fósforo (3,78 g, 3 equiv.) a una mezcla de 1-etil-1,7-dihidro-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4,6-diona **4b** (1,09 g, 6,06 mmoles) en oxiclورو de fósforo (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 36 h. El exceso de oxiclورو de fósforo se separó mediante destilación a presión reducida. El residuo se vertió sobre hielo. Extracción en DCM (x3) y la purificación mediante cromatografía en columna produjo 4,6-dicloro-1-etil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **5b** (576 mg) en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 4 6-Cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina **6**



Se añadió m-anisidina (1,1 eq) a una disolución de 4,6-dicloro-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **5** (1 eq.) y trietilamina (NEt<sub>3</sub>, 1,5 eq) en etanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hr y a continuación se añadió éter. El sólido se separó mediante filtración y el producto filtrado se concentró a vacío para producir 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina **6**.

Ejemplo 5 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol **24** - ruta 1



A una disolución de 3-bromo-2-metilanilina (5,0 g, 26,9 mmoles) en cloroformo (50 mL) se le añadió acetato de potasio (1,05 eq., 28,2 mmoles, 2,77 g). Se añadió anhídrido acético (2,0 eq., 53,7 mmoles, 5,07 mL) enfriando simultáneamente en hielo-agua. La mezcla se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 10 minutos, tiempo después del cual se formó un sólido gelatinoso. Se añadió 18-corona-6 (0,2 eq., 5,37 mmoles, 1,42 g) seguido de nitrito de isoamilo (2,2 eq., 59,1 mmoles, 7,94 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y se repartió entre cloroformo (3X 100 mL) y una disolución acuosa saturada de hidrogenocarbonato (100 mL). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100mL), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>).

El producto bruto se evaporó sobre sílice y se purificó mediante cromatografía eluyendo con EtOAc-petróleo de 20% a 40% para producir 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona **A** (3,14 g, 49%) en forma de un sólido de color naranja, y 4-bromo-1*H*-indazol **B** (2,13 g, 40%) en forma de un sólido de color naranja pálido. **A** RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) 2,80 (3H, s), 7,41 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,15 (1H, s), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz). **B**: RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) 7,25 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,11 (1H, s), 10,20 (1H, s ancho).

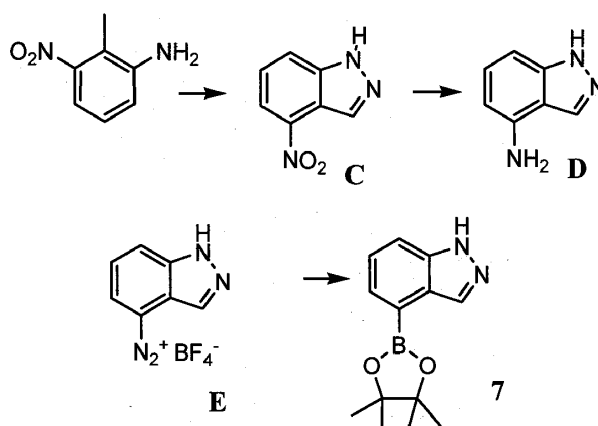
A una disolución de la 1-(4-bromo-indazol-1-il)-etanona **A** (3,09 g, 12,9 mmoles) en MeOH (50 mL) se le añadió HCl acuoso 6 N (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. El MeOH se evaporó y la mezcla se repartió entre EtOAc (2 × 50mL) y agua (50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). El disolvente se eliminó by evaporación a presión reducida para producir 4-



bromo-1H-indazol **B** (2,36 g, 93%).

A una disolución del 4-bromo-1H-indazol **B** (500 mg, 2,54 mmoles) y bis(pinacolato)diboro (1,5 eq., 3,81 mmoles) en DMSO (20 mL) se le añadió acetato de potasio (3,0 eq., 7,61 mmoles, 747 mg; secado en una pistola de secado) y PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> (3% en moles, 0,076 mmoles, 62 mg). La mezcla se desgasificó con argón y se calentó a 80°C durante 40 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se repartió entre agua (50 mL) y éter (3 X 50mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se separaron y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La sustancia bruta se purificó mediante cromatografía eluyendo con EtOAc-petróleo de 30% a 40% para producir una mezcla 3:1 inseparable del 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **24** (369 mg, 60%) e indazol (60 mg, 20%), aislada en forma de una goma de color amarillo que se solidificó después de dejar estar para proporcionar un sólido de color blanquecino. RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, d<sub>6</sub>-DMSO) 1,41 (12H, s), 7,40 (1H, dd, *J* = 8,4 Hz, 6,9 Hz), 7,59 (1H, d, *J* = 8,4 Hz), 7,67 (1H, d, *J* = 6,9 Hz), 10,00 (1H, s ancho), 8,45 (1H, s), y indazol: 7,40 (1H, t), 7,18 (1H, t, *J* = 7,9 Hz), 7,50 (1H, d, *J* = 9,1 Hz), 7,77 (1H, d, *J* = 7,9 Hz), 8,09 (1H, s); impurezas en 1,25.

Ejemplo 6 4-(4,4,5,5-Tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **24** - ruta 2



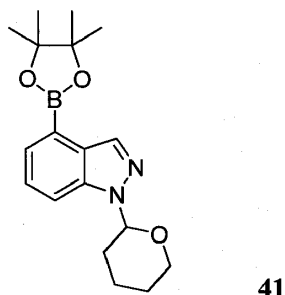
A una disolución de 2-metil-3-nitroanilina (2,27 g, 14,91 mmoles) en ácido acético (60 mL) se añadió a una disolución de nitrito de sodio (1,13 g, 1,1 eq.) en agua (5 mL). Al cabo de 2 h, la disolución de color rojo oscuro se vertió en hielo/agua y el precipitado resultante se recogió mediante filtración para producir 4-nitro-1H-indazol **C** (1,98 g, 81%).

Una mezcla de 4-nitro-1H-indazol **C** (760 mg, 4,68 mmoles), paladio sobre carbono (10%, cat.) y etanol (30 mL) se agitó en un balón de hidrógeno durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a continuación a través de celite, y el disolvente se eliminó a vacío para producir 1H-indazol-4-ilamina **D** (631 mg, 100%).

Se añadió gota a gota una disolución acuosa de nitrito de sodio (337 mg, 4,89 mmoles) en agua (2 mL) a una suspensión de 1H-indazol-4-ilamina **D** (631 mg, 4,74 mmoles) en ácido clorhídrico 6 M (7,2 mL) por debajo de 0°C. Después de agitar durante 30 minutos, se añadió tetrafluoroborato de sodio (724 mg) a la mezcla de reacción. Se produjo una disolución viscosa, que se filtró y se lavó brevemente con agua para producir una sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio **E** (218 mg, 20%) en forma de un sólido de color rojo oscuro.

Se purgó con argón metanol seco (4 mL) durante 5 minutos. A esto se le añadió sal tetrafluoroborato de 1H-indazol-4-diazonio (218 mg, 0,94 mmoles), (bis-pinacolato)diboro (239 mg, 1,0 eq.) y cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (20 mg). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h y a continuación se filtró a través de celite. El residuo se purificó utilizando cromatografía instantánea para producir 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **24** (117 mg).

Ejemplo 7 1-(Tetrahidro-2H-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol **41** (Ruta A)



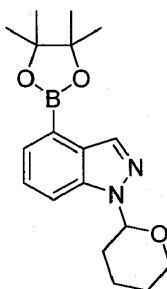
**41**

Etapa A: Preparación de 4-cloro-1*H*-indazol: A un matraz de 250 ml con varilla agitadora se le añadió 2-metil-3-cloroanilina (8,4 ml, 9,95 g, 70,6 mmoles), acetato de potasio (8,3 g, 84,7 mmoles) y cloroformo (120 ml). Esta mezcla se enfrió a 0°C agitando. A la mezcla enfriada se le añadió anhídrido acético (20,0 ml, 212 mmoles) gota a gota a lo largo de 2 minutos. La mezcla de reacción se templó a 25°C y se agitó durante 1 hora. En este momento, la reacción se calentó a 60°C. Se añadió nitrito de isoamilo (18,9 ml, 141 mmoles) y la reacción se agitó durante la noche a 60°C. Una vez completada, se añadieron agua (75 ml) y THF (150 ml) y la reacción se enfrió a 0°C. Se añadió LiOH (20,7 g, 494 mmoles) y la reacción se agitó a 0°C durante 3 horas. Se añadió agua (200 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (300 ml, 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío para producir 4-cloro-1*H*-indazol 11,07 g (100%) en forma de un sólido de color naranja. RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 7 Hz, 1 Hz 1H). LCMS (ESI pos) m/e 153 (M+1).

Etapa B: Preparación de 4-cloro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol: A un matraz de 1 L con agitador mecánico se le añadieron 4-cloro-1*H*-indazol (75,0 g, 0,492 moles), p-toluenosulfonato de piridinio (1,24 g, 4,92 mmoles), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (98,6 ml, 1,08 moles). Agitando, esta mezcla se calentó a 45°C durante 16 horas. El análisis de la mezcla de reacción muestra la producción de ambos isómeros de producto. La reacción se enfrió a 25°C y se añadió CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 ml). La disolución se lavó con agua (300 ml) y NaHCO<sub>3</sub> saturado (250 ml). Las sustancias orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante disolución en EtOAc/hexanos (4:6, 1 L) y añadiendo SiO<sub>2</sub> (1,2 L). La mezcla se filtró y la torta se lavó con EtOAc/Hexanos (4:6, 2 L). Las sustancias orgánicas se concentraron a vacío para producir 4-cloro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol 110,2 g (95%) en forma de un sólido de color naranja. Isómero 1: RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9 Hz, 1 Hz 1H), 7,29 (dd, *J* = 9 Hz, 8 Hz 1H), 7,15 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz 1H) 5,71 (dd, *J* = 9 Hz, 3 Hz 1H) 4,02 (m, 1H) 3,55 (m, 1H) 2,51 (m, 1H) 2,02 (m, 2H) 1,55 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1); Isómero 2: RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,25 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 9 Hz, 1 Hz 1H), 7,20 (dd, *J* = 9 Hz, 8 Hz 1H), 7,06 (dd, *J* = 8 Hz, 1 Hz 1H) 5,69 (dd, *J* = 9 Hz, 3 Hz 1H) 4,15 (m, 1H) 3,80 (m, 1H) 2,22 (m, 2H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H). LCMS (ESI pos) m/e 237 (M+1).

Etapa C: Preparación de 1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol **41**: A un matraz de 500 ml con varilla agitadora se le añadieron 4-cloro-1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-1*H*-indazol (10,0 g, 42,2 mmoles), DMSO (176 ml), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (6,2 g, 8,86 mmoles), triciclohexilfosfina (0,47 g, 1,69 mmoles), bis(pinacolato)diboro (16,1 g, 63,4 mmoles) y acetato de potasio (12,4 g, 0,127 moles). Agitando, la mezcla se calentó a 130°C durante 16 horas. La reacción se enfrió a 25°C y se añadió EtOAc (600 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml). Las sustancias orgánicas se secaron con MgSO<sub>4</sub> y se concentraron a vacío hasta sequedad. El producto bruto se purificó mediante un tapón de sílice SiO<sub>2</sub> (120 g), eluyendo con EtOAc/Hexanos al 10% (1L) y EtOAc/Hexanos al 30% (1 L). El producto filtrado se concentró a vacío para producir 13,9 g (100%) de producto **41** en forma de una disolución en acetato de etilo al 20% (p/p). El RMN H<sup>1</sup> muestra la presencia de aproximadamente bis(pinacolato)diboro al 20% (p/p). RMN H<sup>1</sup> (400 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,37 (s, 1H), 7,62 (dd, *J* = 14 Hz, 2 Hz 1H), 7,60 (dd, *J* = 7 Hz, 1 Hz 1H), 7,31 (dd, *J* = 8 Hz, 7 Hz 1H) 5,65 (dd, *J* = 9 Hz, 3 Hz 1H) 4,05 (m, 1H) 3,75 (m, 1H) 2,59 (m, 1H) 2,15 (m, 1H) 2,05 (m, 1H) 1,75 (m, 3H) 1,34 (s, 12H). LCMS (ESI pos) m/e 245 (M+1).

Ejemplo 8 1-(Tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol **41** (Ruta B)



Etapa A: Preparación de 4-nitro-1*H*-indazol: Una mezcla de 2-metil-3-nitroanilina (200 g, 1,315 moles), ácido acético (8.000 ml) se enfrió a 15-20°C y se añadió lentamente una disolución de nitrito de sodio (90,6 g, 1,315 moles) en agua (200 ml) durante 30 min. Después de la adición, la temperatura de reacción se aumentó a 25-30°C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 2-3 h. El progreso de la reacción se controló mediante TLC y después de la finalización de la reacción el producto se filtró y el residuo se lavó con ácido acético (1.000 ml). El ácido acético se separó por destilación a vacío (550 mm de Hg) por debajo de 80°C y se añadió agua (8.000 ml), se enfrió a 25-30°C y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró y se lavó con agua (1.000 ml). El producto bruto se secó calentando a 70-80°C durante 2 horas, a continuación se recogió en acetato de etilo/n-hexano al 5% (100:2000 ml) y se agitó durante 1-1,5 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y se lavó con una mezcla de acetato de etilo/n-hexano al 5% (25:475 ml). El producto obtenido se secó a vacío por debajo de 80°C durante 10 -12 horas para proporcionar 4-nitro-1*H*-indazol en forma de un sólido de color pardo (150 g, 70%): pf: 200-203°C; RMN H<sup>1</sup> (200 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,4 (ancho, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,2-7,95 (dd, 2H), 7,4 (m, 1H). ESMS m/z 164 (M +1). Pureza: 95%

(HPLC)

5 Etapa B: Preparación de 4-amino-1*H*-indazol: Una mezcla de 4-nitro-1*H*-indazol (200 g, 1,22 moles) y paladio sobre carbono al 10% (20,0 g,) en EtOH (3000 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente (la reacción fue exotérmica y la temperatura aumentó a 50°C). Después de la terminación de la reacción, el catalizador se eliminó mediante filtración. El disolvente se evaporó a vacío a debajo de 80°C y se enfrió a temperatura ambiente y se añadió al residuo n-hexano (1.000 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido aislado se filtró y se lavó con n-hexano (200 ml). El producto se secó a vacío a 70-80°C durante 10-12 h para proporcionar 4-amino-1*H*-indazol en forma de un sólido de color pardo (114 g, 70%), pf: 136-143°C. RMN <sup>1</sup>H (200 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12 (ancho, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,1-7,0 (dd, 2H), 6,5 (d, 1H), 3,9 (m, 2H). ESMS m/z 134 (M +1). Pureza: 90-95% (HPLC)

10 Etapa C: Preparación de 4-yodo-1*H*-indazol: Una mezcla de 4-amino-1*H*-indazol (50,0 g, 0,375 moles) en agua (100 ml) y ácido clorhídrico conc. (182 ml) se enfrió a -10°C. A esto se le añadió gota a gota una disolución de nitrito de sodio (51,7 g, 0,75 moles) en agua (75 ml) a -10°C en aproximadamente 30-60 min. (durante la adición se observó formación de espuma). En otro matraz se preparó una mezcla de yoduro de potasio (311 g, 1,87 moles) en agua (3.000 ml) a temperatura ambiente y lo anterior se le añadió sal de diazonio enfrida a 30-40°C en aproximadamente 15 30-40 min. La reacción se mantuvo a 30°C durante 1 h y después de la finalización de la reacción, se añadió acetato de etilo (500 ml) y la mezcla de reacción se filtró a través de Celite. Las capas se separaron y la capa ac. capa se extrajo con acetato de etilo (2 X 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con disolución hipo al 5% (2 x 500 ml), salmuera (500 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante 20 cromatografía (gel de sílice, hexano, acetato de etilo/hexano al 15-20%) para proporcionar 4-yodo-1*H*-indazol en forma de un sólido de color naranja (23,0 g, 25%). pf: 151-177 C: RMN <sup>1</sup>H (200 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12,4 (ancho, 1H), 8,0 (s, 1H), 7,6 (dd, 2H), 7,1 (d, 1H). ESMS m/z 245 (M +1). Pureza: 95-98% (HPLC).

25 Etapa D: Preparación de 4-yodo-1-(2-tetrahidropiranyl)indazol: Una mezcla de 4-amino-1*H*-indazol (250,0 g, 1,024 moles), 3,4-dihidro-2*H*-pirano (126,0 g, 1,5 moles) y PPTS (2,57 g, 0,01 moles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1250 ml) se calentó a 50°C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (625 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (625 ml), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía (gel de sílice, hexano, acetato de etilo/hexano al 5-10%) para proporcionar 4-yodo-1-(2-tetrahidropiranyl)indazol en forma de un 30 aceite (807,0 g, 60%). RMN <sup>1</sup>H (200 M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7, 0,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H) 2,0-1,8 (m, 4H). ESMS m/z 329 (M +1).

30 Etapa E: Preparación de 1-(tetrahydro-2*H*-piran-2-il)-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-indazol **41**: Una mezcla de 4-yodo-1-(2-tetrahidropiranyl)indazol (100 g, 0,304 moles), bispinacalotodiborano (96,4 g, 0,381 moles), PdCl<sub>2</sub> (8,91 g, 0,012 moles) y acetato de potasio (85,97 g, 0,905 moles) en DMSO (500 ml) se calentó a 80°C durante 2-3 h. Después de la terminación, la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (1.500 ml). La masa de la reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las capas orgánicas combinadas se evaporaron, 35 se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gel de sílice, hexano, acetato de etilo/hexano al 5-10%) para obtener **41** en forma de un aceite viscoso de color pardo (70,0 g, 70%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,5 (s, 1H), 7,8 (m, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,25 (m, 1H), 5,7 (dd, 1H), 4,2-3,8 (dd, 1H), 2,2-2,0 (m, 4H) 2,0-1,8 (m, 4H) 1,4-1,2 (s, 12H).ESMS m/z 329 (M +1)

Ejemplo 9 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(1*H*-pirazol-4-il)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina **101**

40 La 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-amina **6** se hizo reaccionar con éster de pinacol de ácido pirazol-4-borónico utilizando el Procedimiento General A. La adición de agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la reacción, seguido de sonicación y filtración proporcionó **101**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,87 (dd, H, ArH, J = 2,4, 8,37), 7,13 (d, H, ArH, J = 7,85 ), 7,29 (m, H, ArH), 7,37 (t, H, ArH, J = 8,13), 7,43 (s, H, ArH), 8,37 (s, 2H, 2 x ArH). MS: (ESI +) MH + = 322,23

45 Ejemplo 10 4-(3,4-dimetoxifenoxi)-6-(1*H*-indazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **102**

El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **102**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,89 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,26 (3H, s), 6,93-6,96 (2H, m), 7,03 (1H, d), 7,49 (1H, t), 7,63 (1H, d), 7,82 (1H, s), 8,37 (1H, d), 8,82 (1H, s), 10,09 (1H, ancho). MS: MH + 403

Ejemplo 11 6-(1*H*-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina **103**

50 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **103**. RMN (DMSO): 3,38 (3H, s), 4,20 (3H, s), 7,45 (1H, t), 7,68 (1H, d), 7,77 (2H, d), 8,04 (1H, s), 8,17 (2H, d), 8,20 (1H, d), 8,41 (1H, s), 13,20 (1H, ancho). MS: MH + 421,17 (85%)

Ejemplo 12 N-(3-(6-(1*H*-indazol-4-il)-1-metil-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidin-4-il)fenil)metanosulfonamida **104**

55 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **104**. RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 3,11 (3H, s), 4,25 (3H, s), 7,54 (1H, d), 7,61 (1H, t), 7,67 (1H, t), 7,81 (1H, d), 8,20 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,57 (1H, d), 8,67 (1H, s), 9,11 (1H,

s), 10,15 (1H, ancho), 13,33 (1H, ancho). MS: MH + 420,17 (45%)

Ejemplo 13 6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **105**

5 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **105**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,52 (3H, s), 4,32 (3H, s), 4,68 (2H, s), 7,60-7,71 (4H, m), 8,31 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,41 (1H, s), 8,69 (1H, d), 9,30 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 371,24 (20%), MH + MeCN 412,24 (100%)

Ejemplo 14 3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzoinitrilo **106**

10 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **106**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,35 (3H, s), 7,63 (1H, m), 7,73 (1H, d), 7,81 (1H, t), 7,93 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,61 (1H, dd), 8,68-8,70 (2H, m), 9,26 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: (MH + MeCN) 393,18 (100%)

Ejemplo 15 3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilbenzamida **107**

El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **107**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,13 (3H, d), 4,33 (3H, s), 6,30 (1H, ancho), 7,62 (1H, t), 7,70-7,76 (2H, m), 8,02 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,51 (1H, d), 8,68 (1H, d), 8,78 (1H, s), 9,27 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 384,22 (100%)

Ejemplo 16 6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **108**

15 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **108**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,00 (3H, s), 4,32 (3H, s), 7,19 (1H, dd), 7,56-7,69 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,94-7,96 (2H, m), 8,41 (1H, s), 8,69 (1H, d), 9,31 (1H, s), 10,10 (1H, ancho). MS: MH + 357,20 (20%), MH + MeCN 398,21 (100%)

Ejemplo 17 N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)fenil)acetamida **109**

20 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **109**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,30 (3H, s), 4,32 (3H, s), 7,39 (1H, s), 7,60-7,64 (2H, m), 7,70 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,49 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,68 (1H, d), 9,30 (1H, s), 10,10 (1H, ancho). MS: MH + 384,19 (100%)

Ejemplo 18 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **110**

25 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **110**. RMN (DMSO): 3,36 (3H, s), 4,26 (3H, s), 7,60 (1H, t), 7,81 (1H, d), 8,23 (2H, d), 8,58 (1H, d), 8,70 (2H, d), 8,78 (1H, s), 9,10 (1H, s). MS: MH + 405,29 (3%), MH + ACN 446,19 (70%)

Ejemplo 19 6-(1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **111**

El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **111**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,97 (3H, s), 4,30 (3H, s), 7,18 (2H, d), 7,61 (1H, t), 7,69 (1H, d), 8,40 (1H, s), 8,41 (2H, d), 8,67 (1H, d), 9,30 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 357,22 (85%)

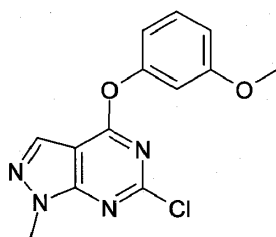
30 Ejemplo 20 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **112**

El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **112**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,95 (3H, s), 4,01 (3H, s), 4,21 (3H, s), 7,04 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,90 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,30 (1H, s), 8,55 (1H, d), 9,20 (1H, s), 10,10 (1H, ancho). MS: MH + 387,23 (60%)

Ejemplo 21 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **113**

35 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **113**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,29 (3H, s), 7,44-7,47 (1H, m), 7,51-7,54 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,62 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,67-8,70 (2H, m), 8,76 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 344,23 (15%)

Ejemplo 22 6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **114**



40 Una mezcla de 3-metoxifenol (70 µl) y NaH (37 mg) en THF seco (3 ml) en N<sub>2</sub> se agitó durante 30 min. Se añadió la

4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5**. Al cabo de 18 h, la mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua, se extrajo con EtOAc, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró a vacío, después se purificó mediante cromatografía instantánea para proporcionar una mezcla 2:1 de 6-cloro-4-(3-metoxi-fenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina y 3-metoxifenol.

5 Se hizo reaccionar 6-cloro-4-(3-metoxi-fenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La adición de agua proporcionó un sólido que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **114**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,2-7,4 (m, 2H, 2 x ArH), 7,09 (m, H, ArH), 7,44-7,52 (m, 2H, 2 x ArH), 7,70 (d, H, ArH, J = 9 Hz), 8,16 (s, H, ArH), 8,22 (d, H, ArH, J = 6,9 Hz), 8,34 (s, H, ArH), 13,17 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 373,24

10 Ejemplo 23 5-(4-(3-metoxifenilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona **115**

Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con éster de pinacol de ácido 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-borónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **115**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,84 (s, CH<sub>3</sub>), 4,01 (s, CH<sub>3</sub>), 6,72 (dd, H, ArH, J = 2,1, 8,28), 7,04 (d, H, ArH, J = 8,2), 7,35 (t, H, ArH, J = 8), 7,47 (d, H, ArH, J = 8), 7,72 (s, H, NH), 8,06 (s, H, NH), 8,18 (dd, H, ArH, J = 1,4, 8,3), 8,25 (s, H, NH), 10,03 (s, H, ArH), 10,81 (s, H, ArH), 10,86 (s, H, ArH). MS: (ESI +) MH + = 388,21

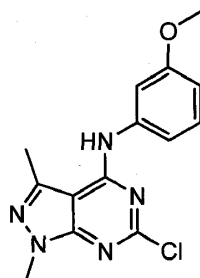
Ejemplo 24 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(quinolin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **116**

Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con ácido 5-quinolinborónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **116**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,80 (s, CH<sub>3</sub>), 4,13 (s, CH<sub>3</sub>), 6,88 (dd, H, ArH, J = 2,3, 8,3), 7,07 (d, H, ArH, J = 6,18), 7,22 (s, H, NH), 7,35 (t, H, ArH, J = 8,1), 7,44-7,51 (m, 3H, 3 x ArH), 7,85 (t, H, ArH, J = 8,4), 8,25 (d, H, ArH, J = 8,4), 8,29 (dd, H, ArH, J = 1,1, 8,3), 8,98 (dd, H, ArH, J = 1,7, 4,1), 9,26 (d, H, ArH, J = 8,6). MS: (ESI +) MH + = 383,21

Ejemplo 25 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(quinolin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **117**

Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con ácido quinolin-3-borónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **117**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,90 (dd, H, ArH, J = 2,4, 8,32), 7,20 (d, H, ArH, J = 7,92), 7,35 (d, H, ArH, J = 11,36), 7,41 (t, H, ArH, J = 8,11), 7,51 (s, H, NH), 7,62 (t, H, ArH, J = 7,51), 7,79 (t, H, ArH, J = 6,970), 8,00 (d, H, ArH, J = 8,12), 8,20 (d, H, ArH, J = 8,43), 9,30 (d, H, ArH, J = 1,8), 10,07 (d, H, ArH, J = 2,09). MS: (ESI +) MH + = 383,23

Ejemplo 26 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **118**



30 Se hizo reaccionar (6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxi-fenil)-amina con éster de pinacol de ácido 2-amino-pirimidinborónico utilizando el Procedimiento General A para proporcionar **118**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,74 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,04 (3H, s), 5,28 (2H, ancho), 6,76 (1H, d), 6,99 (1H, ancho), 7,35 (1H, d), 7,34 (1H, t), 7,55 (1H, s), 9,38 (2H, s). MS: MH + 363,22 (25%)

Ejemplo 27 6-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **119**

35 Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con éster de pinacol de ácido 3,4-metilendioxfenilborónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **119**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,86 (dd, H, ArH, J = 1,81, 8,3), 6,93 (d, H, ArH, J = 8,2), 7,13 (m, 2H, 2 x ArH), 7,33 (s, H, NH), 7,38 (t, H, ArH, J = 8,11), 7,47 (s, H, ArH), 8,06 (d, H, ArH, J = 1,54), 8,17 (dd, H, ArH, J = 1,63, 8,21). MS: (ESI +) MH + = 376,18

40 Ejemplo 28 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(3-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **120**

Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con éster de pinacol de ácido 3-metilpirazol-4-borónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **120**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,87 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,86 (dd, H, ArH, J = 1,7, 8,29), 7,14 (dd, H, ArH, J = 1,2, 7,89), 7,25 (s, H, ArH), 7,36 (t, H, ArH, J = 8,11), 7,44 (s, H, ArH), 8,32 (s, H, ArH). MS: (ESI +) MH + = 336,24

Ejemplo 29 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **121**

Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con éster de pinacol de ácido 7-azaindol-5-borónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **121**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,66 (m, H, ArH), 6,89 (m, H, ArH), 7,17 (m, H, ArH), 7,24 (s, H, ArH), 7,38-7,42 (m, 3H, 3 x ArH), 7,51 (s, H, ArH), 9,04 (s ancho, H, NH), 9,13 (m, H, ArH), 9,56 (m, H, ArH). MS: (ESI +) MH + = 372,25

Ejemplo 30 6-(1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **122**

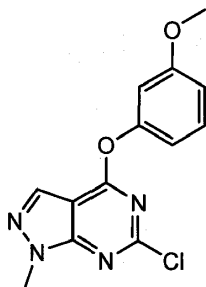
Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con éster de pinacol de ácido indazolborónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **122**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,88-6,91 (m, H, ArH), 7,16 a 7,18 (m, H, ArH), 7,31 (s ancho, H, NH), 7,40 (t, H, ArH, J = 8,1 Hz), 7,50 (s, H, ArH), 7,55 (t, H, ArH, J = 4 Hz), 7,65 (d, H, ArH, J = 8,3 Hz), 8,45 (d, H, ArH, J = 7,49 Hz), 9,17 (s, H, ArH) 10,2 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 372,25

Ejemplo 31 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **123**

Se hizo reaccionar 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6** con éster de pinacol de ácido piridin-4-borónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **123**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,89-6,92 (m, H, ArH), 7,16 (m, H, ArH), 7,25 (s, H, ArH), 7,41 (t, H, ArH, J = 8,1 Hz), 7,49 (s ancho, H, NH), 8,39 (dd, 2H, 2 x ArH, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz), 8,80 (dd, 2H, 2 x ArH, J = 1,5 Hz, 4,5 Hz). MS: (ESI +) MH + = 333,24

Ejemplo 32 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **124**

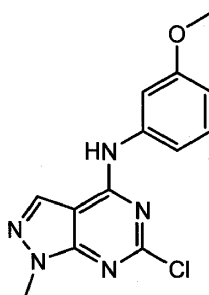
Se hizo reaccionar la 6-cloro-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **6**, del Ejemplo 4, con ácido piridin-3-borónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **124**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,88-6,90 (m, H, ArH), 7,16 (m, H, ArH), 7,30 (s, H, ArH), 7,38-7,46 (m, 2H, 2 x ArH), 7,50 (s ancho, H, NH), 8,72 (m, H, ArH), 8,79-8,82 (m, H, ArH) 9,76 (m, H, ArH). MS: (ESI +) MH + = 333,24

Ejemplo 33 5-(4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina **125**

La 6-cloro-4-(3-metoxi-fenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (80 mg) se acopló a éster de pinacol de ácido 2-amino-piridin-5-borónico a través del Procedimiento General A. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 47,3 mg de **125**. EM (Q1) 349,2 (M)<sup>+</sup>

Ejemplo 34 6-(6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **126**

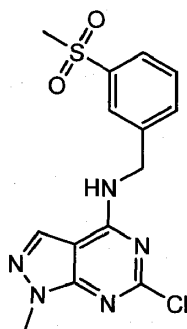
La 6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxi-fenil)-amina (80 mg) se acopló a éster de pinacol de ácido 2-amino-piridin-5-borónico a través del Procedimiento General A y se purificó mediante HPLC de fase inversa para proporcionar 45 mg de **126**. EM (Q1) 348,2 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 35 6-(2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **127**

La 6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenil)-amina (80 mg) se acopló a éster de pinacol de ácido 2-aminopirimidin-5-borónico a través del Procedimiento General A. El producto se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir 8,9 mg de **127**. EM (Q1) 349,2 (M)<sup>+</sup>.

Ejemplo 36 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonil)bencil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **128**

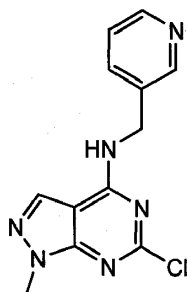
- 5 La reacción de 3-(metilsulfonil)bencilamina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metanosulfonil-bencil)-amina.



- 10 Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metanosulfonil-bencil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice produjo **128**. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,13 (d, H, ArH, J = 5,95 Hz), 5,84 (s ancho, H, NH), 7,51-7,65 (m, 3H, 3 x ArH), 7,79 (d, H, ArH, J = 7,72 Hz), 7,91 (d, H, ArH, J = 7,77 Hz), 7,93 (s, H, ArH), 8,09 (s, H, ArH), 8,39 (d, H, ArH, J = 7,28 Hz), 9,04 (s, H, ArH), 10,13 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH<sup>+</sup> = 434,10

Ejemplo 37 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **129**

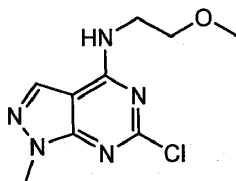
- 15 La reacción de 3-aminometilpiridina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-amina.



- 20 Se hizo reaccionar 6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-piridin-3-ilmetil-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **129**. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 4,10 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,98 (d, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,81 Hz), 5,60 (s ancho, H, NH), 7,21 a 7,24 (m, H, ArH), 7,42-7,46 (m, H, ArH), 7,55 (d, H, ArH, J = 8,29 Hz), 7,73 (d, H, ArH, J = 7,90 Hz), 7,82 (s, H, ArH), 8,33 (d, H, ArH, J = 7,27 Hz), 8,51 (m, H, ArH), 8,67 (m, H, ArH), 9,05 (s, H, ArH), 10,05 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH<sup>+</sup> = 357,14

Ejemplo 38 6-(1H-indazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **130**

- 25 La reacción de 2-metoxietilamina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-amina.

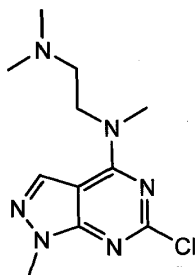


Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-metoxi-etil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice produjo **130**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,77 (t, H, ArH, J = 5,13 Hz), 4,04 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,80 (s ancho, H, NH), 7,53 (t, H, ArH,

J = 7,29 Hz), 7,63 (d, H, ArH, J = 8,29HZ), 7,95 (s, H, ArH), 8,43 (d, H, ArH, J = 7,24 Hz), 9,17 (s, H, ArH), 10,2 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 324,14

Ejemplo 39 N1-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina **131**

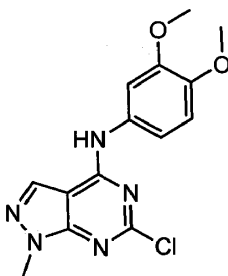
5 La reacción de N,N,N'-trimetiletildiamina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó N-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina.



10 Se hizo reaccionar N-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N',N'-trimetil-etano-1,2-diamina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **131**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,38 (s, 6H, 2 x CH<sub>3</sub>), 2,73 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 7,17 Hz), 3,54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,08 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,52 (t, H, ArH, J = 7,77 Hz), 7,60 (d, H, ArH, J = 8,27 Hz), 8,01 (s, H, ArH), 8,42 (d, H, ArH, J = 7,23 Hz), 9,19 (s, H, ArH), 10,35 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 351,18

Ejemplo 40 N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **132**

15 La reacción de 4-aminoveratrol con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina.



20 Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3,4-dimetoxi-fenil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La adición de agua proporcionó un sólido que se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar **132**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,81 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,89 (s, H, ArH), 4,07 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,88 (d, H, ArH, J = 8,52 Hz), 7,00 (dd, H, ArH, J = 2,41 Hz, 8,46 Hz), 7,15-7,18 (m, 2H, 2 x ArH), 7,43-7,47 (m, H, ArH), 7,54-7,56 (m, H, ArH), 8,33 (d, H, ArH, J = 7,26 Hz), 9,08 (s, H, ArH), 10,1 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 402,14

Ejemplo 41 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-3-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **133**

25 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **133**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,30 (2H, t), 4,23 (3H, s), 4,99 (2H, t), 7:26-7,31 (1H, m), 7,56 (1H, t), 7,66-7,72 (2H, m), 8,05 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,54 (1H, d), 8,67 (1H, s), 9,18 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 372,16 (100%)

Ejemplo 42 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **134**

30 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **134**. RMN (DMSO): 4,17 (3H, s), 5,89 (2H, s), 7,45-7,48 (1H, m), 7,55 (1H, t), 7,77 (1H, d), 8,04 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,45 (1H, d), 8,60 (1H, d), 8,85 (1H, s), 9,03 (1H, s), 13,30 (1H, ancho). MS: MH + 358,11 (65%)

Ejemplo 43 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonil)benciloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **135**

El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **135**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,08 (3H, s), 4,26 (3H, s), 5,92 (2H, s), 7,57 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,79 (2H, d), 8,02 (2H, d), 8,12 (1H, s), 8,45 (1H, d), 9,12 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 435,08 (100%)

35



Ejemplo 44 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **136**

El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **136**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,21 (3H, s), 4,35 (3H, s), 7,63 (1H, t), 7,73 (1H, d), 7,91 (1H, t), 8,22 (1H, d), 8,43 (1H, s), 8,67-8,71 (2H, m), 8,96 (1H, s), 9,26 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 404,17 (5%), MH + ACN 446,10 (100%)

5 Ejemplo 45 4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida **137**

El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **137**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,10 (3H, ancho), 3,21 (3H, ancho), 4,33 (3H, s), 7,62 (1H, t), 7,71 (2H, d), 8,40 (1H, s), 8,42 (2H, d), 8,68 (1H, d), 9,29 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 398,18 (5%), MH + ACN 439,19 (100%)

Ejemplo 46 4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida **138**

10 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **138**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,85 (6H, s), 4,35 (3H, s), 7,63 (1H, t), 7,73 (1H, d), 8,08 (2H, d), 8,41 (1H, s), 8,54 (2H, d), 8,69 (1H, d), 9,28 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 434,18 (5%), MH + ACN 475,11 (100%)

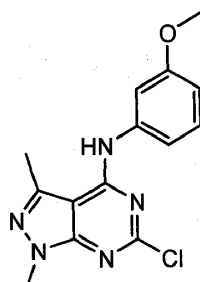
Ejemplo 47 4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **139**

15 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **139**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,30 (3H, s), 6,14 (2H, s), 7,08 (1H, d), 7,60 (1H, t), 7,69 (1H, d), 7,92 (1H, s), 7,95 (1H, d), 8,37 (1H, s), 8,66 (1H, d), 9,28 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 371,26 (30%)

Ejemplo 48 4-(3,4-diclorofenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **140**

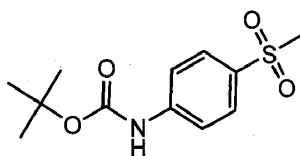
20 El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **140**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,33 (3H, s), 7,63 (1H, t), 7,71-7,76 (2H, m), 8,22 (1H, dd), 8,38 (1H, s), 8,49 (1H, s), 8,67 (1H, d), 9,25 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + ACN 436,11 (100%)

Ejemplo 49 6-(1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **141**

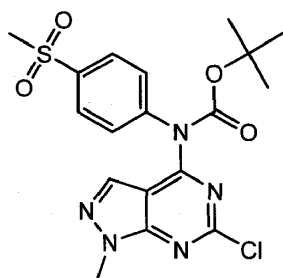


25 Se hizo reaccionar (6-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxifenil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico utilizando el Procedimiento General A para proporcionar **141**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,78 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,14 (3H, s), 6,79 (1H, dd), 7,02 (1H, s ancho), 7,25 (1H, m), 7,37 (1H, t), 7,54 (1H, t), 7,63-7,68 (2H, m), 8,45 (1H, d), 9,10 (1H, s), 10,11 (1H, ancho). MS: MH + 386,20 (100%)

Ejemplo 50 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **142**



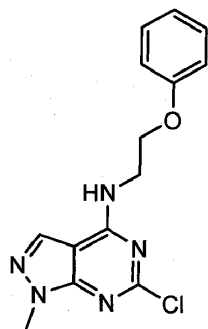
30 A 4-(metilsulfonyl)anilina (500 mg, 2,93 mmoles) en DCM anhidro (5 ml) se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,2 equiv, 768 mg.) y DMAP (cat.). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La extracción con DCM/salmuera y la cromatografía de columna y proporcionaron éster terc-butílico de ácido (4-metanosulfonyl-fenil)carbámico en forma de un sólido de color blanco (280 mg).



A éster terc-butílico de ácido (4-metanosulfonil-fenil)carbámico (280 mg) en THF seco (3 ml) se le añadió hidruro de sodio (suspensión al 60% en peso en aceite mineral, 1,4 equiv., 33,3 mg) a 0°C. Después de que la efervescencia cesó, se añadió 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** (113 mg) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. La extracción con DCM/salmuera proporcionó éster terc-butílico de ácido (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(4-metanosulfonil-fenil)carbámico bruto, que se hizo reaccionar con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A para proporcionar **142** en forma de un sólido de color beige (118 mg). RMN (d6-DMSO): 3,24 (3H, s), 4,15 (3H, s), 7,56 (1H, t), 7,74 (1H d.), 8,01 (2H d.), 8,28 (2H d.), 8,32 (1H, d), 8,41 (1H, s), 8,99 (1H, s), 10,54 (1H, ancho), 13,25 (1H, ancho). MS: MH + 420,13

10 Ejemplo 51 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-fenoxietilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **143**

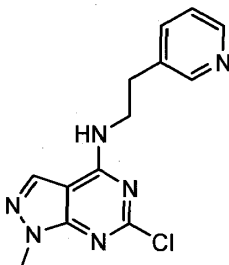
La reacción de 2-fenoxietilamina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-fenoxi-etil)-amina.



15 Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-fenoxi-etil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación mediante HPLC preparativa produjo **143**. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 4,19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,36 (m, 2H, CH<sub>3</sub>), 5,83 (s ancho, H, NH), 7,00 (m, 3H, 3 x ArH), 7,32 (m, 2H, 2 x ArH), 7,55 (m, H, ArH), 7,64 (m, H, ArH), 7,96 (s, H, ArH), 8,45 (d, H, ArH, J = 7,23 Hz), 9,18 (s, H, ArH), 10,16 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 386,19

Ejemplo 52 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **144**

20 La reacción de 3-(2-aminoetil)piridina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-piridin-3-il-etil)-amina.



25 Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-piridin-3-il-etil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento general A. La purificación mediante HPLC preparativa produjo **144**. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 3,08 (t, H, CH<sub>2</sub>, J = 7,06 Hz), 4,01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 5,4 (s ancho, H, NH), 7,20 (m, H, ArH), 7,46 (m, H, ArH), 7,55 (m, 2H, 2 x ArH), 7,84 (s, H, ArH), 8,35 (d, H, ArH, J = 7,21 Hz), 8,45 (m, H, ArH), 8,50 (s, H, ArH), 10,13 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 371,15

Ejemplo 53 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **145**

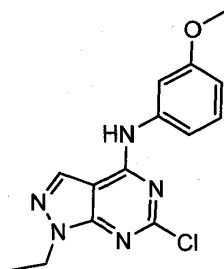
El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **145**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,35 (2H, t), 4,23 (3H, s), 5,00 (2H, t), 7,45-7,50 (1H, m), 7,54-7,59 (3H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 8,04 (1H, s), 8,47 (1H, d), 9,18 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 439,12 (35%), MH + ACN 480,19 (100%)

5 Ejemplo 54 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-fenetoxi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **146**

El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **146**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,30 (2H, t), 4,23 (3H, s), 4,98 (2H, t), 7,27-7,31 (1H, m), 7,35-7,40 (4H, m), 7,55 (1H, t), 7,67 (1H, d), 8,06 (1H, s), 8,49 (1H, d), 9,19 (1H, s), 10,10 (1H, ancho). MS: MH + 371,13 (50%), MH + ACN 412,12 (100%)

Ejemplo 55 1-etil-6-(1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **147**

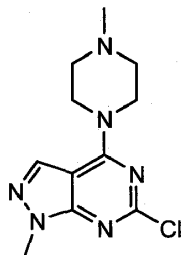
10



15 Se hizo reaccionar 4,6-dicloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5b** con m-anisidina utilizando el Procedimiento General B para proporcionar (6-cloro-1-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(3-metoxi-fenil)-amina, que se hizo reaccionar con éster de pinacol de ácido indazolborónico utilizando el Procedimiento General A para proporcionar **147**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,62 (3H, t), 3,88 (3H, s), 4,62 (2H, q), 6,89 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,32 (1H, s), 7,40 (1H, t), 7,51 (1H, s), 7,55 (1H, t), 7,64 (1H, d), 8,45 (1H, d), 9,16 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 386,19 (100%)

Ejemplo 56 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **148**

La reacción de N-metilpiperazina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó 6-cloro-1-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.

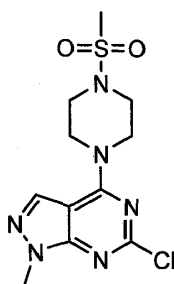


20

Se hizo reaccionar 6-Cloro-1-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con éster de pinacol de ácido indazolborónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **148**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,41 (3H, s), 2,60-2,66 (4H, m), 4,15-4,19 (7H, m), 7,50-7,53 (1H, m), 7,61 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,41 (1H, d), 9,13 (1H, s). MS: (ESI +) MH + = 349

25 Ejemplo 57 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **149**

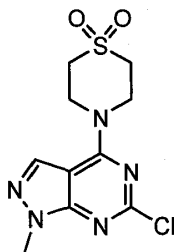
La reacción de 1-metanosulfonyl-piperazina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó 6-cloro-4-(4-metanosulfonyl-piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.



Se hizo reaccionar 6-cloro-4-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con éster de pinacol de ácido indazolborónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **149**.  
 5 RMN: (DMSO) 2,98 (3H, s), 3,35-3,40 (4H, m), 4,11 (3H, s), 4,18-4,22 (4 H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,42 (1H, s), 8,95 (1H, s). 13,20 (1H, s). MS: (ESI +) MH + = 413

Ejemplo 58 4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-S-dioxotiomorfolina **150**

La reacción de 1,1-dióxido de tiomorfolina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** mediante el Procedimiento General B proporcionó 6-cloro-4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina.



10 Se hizo reaccionar 6-cloro-4-(1,1-dioxo-tiomorfolin-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina con éster de pinacol de ácido indazolborónico utilizando el Procedimiento General A. La purificación en sílice produjo **150**. RMN: (DMSO) 3,45-3,50 (4H, m), 4,11 (3H, s), 4,45-4,50 (4 H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,70 (1H, d), 8,30 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,95 (1H, s), 13,20 (1H, s). MS: (ESI +) MH + = 425

Ejemplo 59 6-(1H-indazol-4-il)-4-(2-metoxietoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **151**

15 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **151**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,52 (3H, s), 3,94 (2H, t), 4,23 (3H, s), 4,94 (2H, t), 7,56 (1H, t), 7,67 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,49 (1H, d), 9,18 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 325,12 (20%), 366,15 (100%)

Ejemplo 60 4-(benciloxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **152**

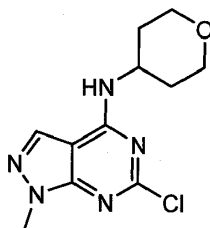
20 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **152**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 4,24 (3H, s), 5,84 (2H, s), 7,38-7,47 (3H, m), 7,56-7,60 (3H, m), 7,68 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,52 (1H, d), 9,18 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 357,12 (35%), MH + ACN 398,15 (100%)

Ejemplo 61 6-(1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **153**

25 El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **153**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,84 (3H, s), 4,24 (3H, s), 5,81 (2H, s), 6,93 (1H, dd), 7,15-7,19 (2H, m), 7,36 (1H, t), 7,57 (1H, t), 7,67 (1H, d), 8,10 (1H, s), 8,52 (1H, d), 9,19 (1H, s), 10,15 (1H, ancho). MS: MH + 387,14 (100%)

Ejemplo 62 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **154**

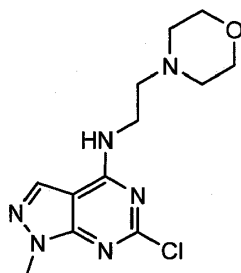
La reacción de 4-aminotetrahidropirano con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B en (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(tetrahidropiran-4-il)-amina.



- 5 Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(tetrahidro-piran-4-il)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación sobre sílice produjo **154**. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 1,70-1,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,24-2,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3,67-3,73 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,11 a 4,14 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,55 (m, H, CH), 5,32 (s ancho, H, NH), 7,55 (t, H, ArH, J = 7,76 Hz), 7,63 (d, H, ArH, J = 8,27 Hz), 7,92 (s, H, ArH), 8,40 (d, H, ArH, J = 7,23 Hz), 9,16 (s, H, ArH), 10,22 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 350,16

Ejemplo 63 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **155**

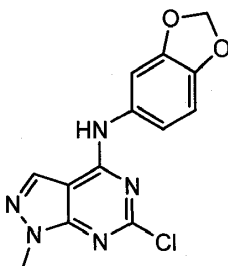
La reacción de 4-(2-aminoetil)morfolina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B en (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina.



- 10 Se hizo reaccionar (6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-(2-morfolin-4-il-etil)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento general A. La purificación sobre sílice produjo **155**. RMN (CDCl<sub>3</sub>) 2,50 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 2,70 (t, 2H, CH<sub>2</sub>, J = 5,95 Hz), 3,71 (m, 4H, 2 x CH<sub>2</sub>), 3,80 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,05 (s ancho, H, NH), 7,44 (t, H, ArH, J = 7,32 Hz), 7,54 (d, H, ArH, J = XXHz), 7,87 (s, H, ArH), 8,35 (m, H, ArH), 9,08 (s, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 379,17

15 Ejemplo 64 N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **156**

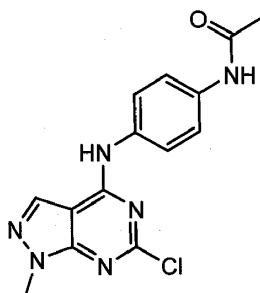
Reacción de 3,4-(metilendioxi)anilina con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B en benzo[1,3]dioxol-5-il-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina.



- 20 Se hizo reaccionar benzo[1,3]dioxol-5-il-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-amina con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La adición de agua proporcionó un sólido que se purificó mediante HPLC preparativa y la trituración para proporcionar **156**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 3,52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,10 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,92 (d, H, ArH, J = 8,16 Hz), 7,00 (d, H, ArH, J = 8,16 Hz), 7,10 (s, H, ArH), 7,16 (s ancho, H, NH), 7,23 (s, H, ArH), 7,55 (t, H, ArH, J = 8,17 Hz), 7,64 (d, H, ArH, J = 8,31 Hz), 8,41 (d, H, ArH, J = 7,26 Hz), 9,16 (s, H, ArH), 10,20 (s ancho, H, NH). MS: (ESI +) MH + = 386,04

25 Ejemplo 65 N-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)fenil) acetamida **157**

La reacción de 4-aminoacetanilida con 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B en N-[4-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-acetamida.



- Se hizo reaccionar N-[4-(6-cloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-fenil]-acetamida con éster de pinacol de ácido indazolborónico en el Procedimiento General A. La purificación en sílice y trituración produjeron **157**. RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 2,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,51 (t, H, ArH, J = 7,77 Hz), 7,69 (m, 3H, 3 x ArH), 7,78 (m, 2H, 2 x ArH), 8,28 (d, H, ArH, J = 7,26 Hz), 8,17 (s ancho, H, NH), 8,93 (s, H, ArH), 9,98 (s, H, ArH), 10,07 (s, H, ArH), 13,18 (s, H, ArH). MS: (ESI +) MH + = 399,13
- 5 Ejemplo 66 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(piridin-3-il)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **158**
- El Procedimiento General D y el Procedimiento General A produjeron **158**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 2,23 (2H, quintete), 2,84 (2H, t), 4,14 (3H, s), 4,72 (2H, t), 7,14-7,26 (1H, m), 7,45 (1H, t), 7,51 (1H, d), 7,58 (1H, d), 7,97 (1H, s), 8,35 (1H, d), 8,40 (1H, d), 8,48 (1H, s), 9,07 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 386,11 (100%)
- 10 Ejemplo 67 3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida **159**
- El Procedimiento General E y el Procedimiento General A produjeron **159**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 3,14 (3H, ancho), 3,22 (3H, ancho), 4,33 (3H, s), 7,61 (1H, t), 7,69-7,74 (3H, m), 8,40-8,45 (3H, m), 8,68 (1H, d), 9,27 (1H, s), 10,20 (1H, ancho). MS: MH + 398,16 (100%)
- Ejemplo 68 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **160**
- 15 La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **160**.
- Ejemplo 69 N-(4-(2-(dimetilamino)etoxi)fenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **161**
- La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **161**.
- 20 Ejemplo 70 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **162**
- La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **162**.
- Ejemplo 71 1-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)propil) pirrolidin-2-ona **163**
- 25 La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **163**.
- Ejemplo 72 4-(2-(1H-imidazol-1-il)etoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **164**
- La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **164**.
- Ejemplo 73 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **165**
- 30 La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **165**.
- Ejemplo 74 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(piridin-4-il)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **166**
- La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **166**.
- 35 Ejemplo 75 1-(2-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)etil) pirrolidin-2-ona **167**
- La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **167**.
- Ejemplo 76 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **168**
- 40 La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **168**.
- Ejemplo 77 N1-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina **169**
- La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **169**.

Ejemplo 78 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-morfolinopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **170**

La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **170**.

Ejemplo 79 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-2-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **171**

5 La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General D y el Procedimiento General A para proporcionar **171**.

Ejemplo 80 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina **172**

La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **172**.

10 Ejemplo 81 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-2-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **173**

La 4,6-dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General B y el Procedimiento General A para proporcionar **173**.

Ejemplo 82 6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-4-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **174**

15 La 4,6-Dicloro-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina **5** se convirtió mediante el Procedimiento General D y el Procedimiento General A para producir **174**.

Ejemplo 83 Análisis de unión a PI3K p110 $\alpha$  (alfa)

20 Análisis de unión: Se realizaron experimentos iniciales de polarización en un Analyst HT 96-384 (Molecular Devices Corp, Sunnyvale, CA.). Las muestras para las mediciones de la afinidad de polarización de fluorescencia se prepararon mediante la adición de diluciones seriadas 1:3 de PI3K p110 alfa (Upstate Cell Signaling Solutions, Charlottesville, VA) empezando a una concentración final de 20  $\mu$ g/mL en tampón de polarización (Tris 10 mM pH 7,5, NaCl 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 4 mM, Chaps al 0,05%, y DTT 1 mM) a una concentración final de PIP<sub>2</sub> 10 mM (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.). Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de concentraciones finales de sondas GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 100 nM y 5 nM respectivamente. Se leyeron con filtros de corte convencionales para el fluoróforo de rodamina ( $\lambda_{ex}$  = 530 nm;  $\lambda_{em}$  = 590 nm) en placas Proxi de poco volumen de 384 pocillos de color negro (PerkinElmer, Wellesley, MA.) Los valores de polarización de la fluorescencia se trazaron como una función de la concentración de proteína, y se obtuvieron los valores de CE<sub>50</sub> mediante el ajuste de los datos a una ecuación de 4 parámetros utilizando el soporte lógico KaleidaGraph (soporte lógico Synergy, Reading, PA). Este experimento también establece la concentración apropiada de proteína a utilizar en los siguientes experimentos de competencia con inhibidores.

25 Los valores de CI<sub>50</sub> del inhibidor se determinaron mediante la adición de 0,04 mg/mL de PI3K p110 alfa (concentración final) combinada con PIP<sub>2</sub> (concentración final 10 mM) a pocillos que contenían diluciones seriadas 1:3 de los antagonistas a una concentración final de ATP 25 mM (Cell Signaling Technology, Inc., Danvers, MA) en el tampón de polarización. Después de un tiempo de incubación de 30 minutos a la temperatura ambiente, las reacciones se detuvieron mediante la adición de concentraciones finales de sondas GRP-1 y PIP3-TAMRA (Echelon-Inc., Salt Lake City, UT.) 100 nM y 5 nM respectivamente. Se leyeron con filtros de corte convencionales para el fluoróforo rodamina ( $\lambda_{ex}$  = 530 nm;  $\lambda_{em}$  = 590 nm) en placas proxi de poco volumen de 384 pocillos de color negro (PerkinElmer, Wellesley, MA). Los valores de fluorescencia se trazaron como una función de la concentración de antagonista, y los valores de CI<sub>50</sub> se obtuvieron ajustando los datos a una ecuación de 4 parámetros en un soporte lógico Assay Explorer (MDL, San Ramon, CA.).

30 Alternativamente, se determinó la inhibición de PI3K en un análisis radiométrico utilizando enzima recombinante purificada y ATP a una concentración 1  $\mu$ M. El compuesto de Fórmula I se diluyó seriadamente en DMSO al 100%. La reacción con la quinasa se incubó durante 1 h a la temperatura ambiente, y la reacción se terminó mediante la adición de PBS. Con posterioridad se determinaron los valores de CI<sub>50</sub> utilizando el ajuste de curvas dosis-respuesta sigmoideo (pendiente variable).

Ejemplo 84 Análisis de proliferación celular In vitro

Se midió la eficacia de los compuestos de Fórmula I mediante un análisis de proliferación celular empleando el siguiente protocolo (Promega Corp. Technical Bulletin TB288; Mendoza et al., (2002) Cancer Res. 62:5485-5488):

50 1. Se depositó una alícuota de 100  $\mu$ l de cultivo celular que contenía aproximadamente 10<sup>4</sup> células (PC<sub>3</sub>, Detroit562, o MDAMB361.1) en medio en cada pocillo de una placa de paredes opacas, de 384 pocillos.

2. Se prepararon los pocillos de control que contenían medio y sin células.

3. Se añadió el compuesto a los pocillos experimentales y se incubó durante 3-5 días.
4. Las placas se equilibraron a la temperatura ambiente durante aproximadamente 30 minutos.
5. Se añadió un volumen de CellTiter-Glo Reagent igual al volumen del medio de cultivo celular presente en cada pocillo.
6. Los contenidos se mezclaron durante 2 minutos sobre un aparato de sacudimiento orbital para inducir la lisis celular.
7. La placa se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos para estabilizar la señal de luminiscencia.
8. Se registró la luminiscencia y se refirió en gráficos como ULR = unidades de luminiscencia relativa.

10 Alternativamente, las células se sembraron a una densidad óptima en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante 4 días en presencia de compuesto de ensayo. Con posterioridad se añadió Alamar Blue™ al medio de análisis, y las células incubaron durante 6 h antes de la lectura a una excitación de 544 nm, emisión de 590 nm. Se calcularon los valores de CE<sub>50</sub> utilizando un ajuste de curvas dosis-respuesta sigmoideo.

#### Ejemplo 85 Permeabilidad de Caco-2

15 Se sembraron células Caco-2 sobre placas Millipore Multiscreen a  $1 \times 10^5$  células/cm<sup>2</sup>, y se cultivaron durante 20 días. A continuación se llevó a cabo la evaluación de la permeabilidad del compuesto. Los compuestos se aplicaron a la superficie apical (A) de las monocapas de células y se midió la penetración del compuesto en el compartimento basolateral (B). Esto se realizó en la dirección inversa (B-A) para investigar el transporte activo. Se calcula un valor del coeficiente de permeabilidad, P<sub>app</sub>, para cada compuesto, una medida de la tasa de penetración del compuesto a través de la membrana. Los compuestos se agrupan en potencial de absorción bajo (P<sub>app</sub> <=  $1,0 \times 10^6$  cm/s) o elevado (P<sub>app</sub> >=  $1,0 \times 10^6$  cm/s) basándose en la comparación con los compuestos de control con una absorción humana establecida.

20 Para la evaluación de la capacidad del compuesto para experimentar un flujo activo, se determinó la razón de transporte basolateral (B) con respecto a apical (A) en comparación con A con respecto a B. Los valores de B-A/A-B >= 1,0 indican la aparición de flujo celular activo.

#### 25 Ejemplo 86 Aclaramiento en hepatocitos

30 Se utilizan suspensiones de hepatocitos humanos criopreservados. Las incubaciones se realizan a una concentración de compuesto de 1 mM o 3 μM a una densidad celular de  $0,5 \times 10^6$  células viables/mL. La concentración final de DMSO en la incubación es de aproximadamente 0,25%. Las incubaciones de control también se realizan en ausencia de células para revelar cualquier degradación no enzimática. Las muestras duplicadas (50 μL) se retiran de la mezcla de incubación a los 0, 5, 10, 20, 40 y 60 minutos (muestra de control a los 60 minutos solamente) y se añaden a un patrón interno que contiene MeOH (100 μL) - para terminar la reacción. Se pueden utilizar tolbutamida, 7-hidroxycumarina, y testosterona como compuestos de control. Las muestras se centrifugan y los sobrenadantes de cada momento puntual se reúnen para cada análisis mediante LC-MSMS. A partir de un gráfico del ln de la proporción del área del pico (área del pico del compuesto parental / área del pico del patrón interno) frente al tiempo, se calcula el aclaramiento intrínseco (CL<sub>int</sub>) como sigue: CL<sub>int</sub> (μL/min/millón de células) = V x k, donde k es la constante de la tasa de eliminación, obtenida a partir del gradiente de ln de concentración trazado frente al tiempo; V es un término de volumen derivado del volumen de incubación y se expresa como μL 10<sup>6</sup> células<sup>-1</sup>.

#### Ejemplo 87 Inhibición de citocromo P450

40 Los compuestos de Fórmula I se pueden escrutar frente a dianas de CYP450 (1A2, 2C<sub>9</sub>, 2C<sub>19</sub>, 2D6, 3A4) a aproximadamente 10 concentraciones por duplicado, con una concentración superior de aproximadamente 100 μM. Se pueden utilizar inhibidores convencionales (furafilina, sulfafenazol, tranilcipromina, quinidina, cetoconazol) como controles. Se pueden leer las placas utilizando BMG LabTechnologies PolarStar en modo fluorescencia.

#### Ejemplo 88 Inducción de citocromo P450

45 Se pueden cultivar hepatocitos humanos recién aislados de un único donante durante aproximadamente 48 h antes de la adición del compuesto de Fórmula I a tres concentraciones y la incubación durante 72 h. Se añaden los sustratos sonda para CYP3A4 y CYP1A2 durante 30 minutos y 1 h antes del final de la incubación. A las 72 h, las células y los medios se retiran y se cuantifica mediante LC-MS/MS el grado de metabolismo de cada sustrato sonda. El experimento se controla utilizando inductores de los P450 individuales incubados a una concentración por triplicado.

50



## Ejemplo 89 Unión de proteínas del plasma

5 Se preparan disoluciones del compuesto de Fórmula I (5  $\mu\text{M}$ , concentración final de DMSO 0,5%) en un tampón y plasma al 10% (v/v en tampón). Se ensambla una placa de diálisis HT de 96 pocillos de manera que cada pocillo se divida en dos por medio de una membrana de celulosa semi-permeable. La disolución tampón se añade a un lado de la membrana y la disolución de plasma al otro lado; las incubaciones se llevan a cabo a continuación a 37°C a lo largo de 2 h por triplicado. Las células se vacían a continuación, y las disoluciones para cada lote de compuestos se combinan en dos grupos (sin plasma y con plasma), a continuación se analizan mediante LC-MSMS utilizando dos grupos de calibración convencionales para disoluciones sin plasma (6 puntos) y con plasma (7 puntos). Se calcula el valor de la fracción no unida para el compuesto.

## 10 Ejemplo 90 Bloqueo del canal hERG

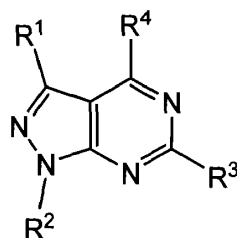
15 Los compuestos de Fórmula I se evalúan para determinar su capacidad para modular el flujo de rubidio desde las células HEK-294 que expresan establemente los canales de potasio hERG utilizando la metodología de flujo establecida. Las células se preparan en medio que contiene RbCl, se cultivan en placa en placas de 96 pocillos y se hacen crecer durante la noche para formar monocapas. El experimento de flujo se inicia mediante el aspirado del medio y el lavado de cada pocillo con 3 x 100  $\mu\text{L}$  de tampón de pre-incubación (que contiene una  $[\text{K}^+]$  baja) a la temperatura ambiente. Después del aspirado final, se añaden 50  $\mu\text{L}$  de compuesto de partida de trabajo (2x) a cada pocillo y se incuban a la temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación se añaden a cada pocillo 50  $\mu\text{L}$  de tampón de estimulación (que contiene una  $[\text{K}^+]$  elevada) proporcionando las concentraciones finales de compuesto de ensayo. Las placas de células se incuban después a la temperatura ambiente durante 10 minutos más. Después se transfieren 80  $\mu\text{L}$  de sobrenadante de cada pocillo a pocillos equivalentes de una placa de 96 pocillos y se analizan por medio de espectroscopía de emisión atómica. El compuesto se escruta en forma de curvas de  $\text{CI}_{50}$  duplicadas de 10 puntos,  $n=2$ , a partir de una concentración superior de 100  $\mu\text{M}$ .

25 La descripción anterior se considera ilustrativa solamente de los principios de la invención. Además, puesto que resultarán evidentes numerosas modificaciones y cambios para los expertos en la técnica, no se desea limitar la invención a la construcción exacta y al proceso mostrados como se ha descrito anteriormente. Por consiguiente, se puede considerar que todas las modificaciones adecuadas y los equivalentes se encuentran dentro del alcance de la invención definido por las siguientes reivindicaciones.

30 Se pretende que las expresiones "comprende," "que comprende", "incluyen", "que incluye" e "incluye" cuando se utilizan en esta memoria y en las siguientes reivindicaciones especifiquen la presencia de rasgos, números enteros, componentes, o etapas, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más de los rasgos, números enteros, componentes, etapas, o grupos distintos de los mismos.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado entre la Fórmula I:



I

5 y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

$R^1$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_{12}$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ ,  $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  donde heteroarilo  $C_1-C_{20}$  está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquil( $C_1-C_{12}$ )- $NR^{10}R^{11}$ , alquil( $C_1-C_{12}$ )- $OR^{10}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-NHCOR^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , y  $-S(O)_2R^{10}$ ;

10  $R^2$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ ;

$R^3$  se selecciona entre heterociclilo  $C_2-C_{20}$  unido a carbono y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  unido a carbono, donde heterociclilo  $C_2-C_{20}$  unido a carbono y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  unido a carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , F, Cl, Br, I,  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-SH$ ,  $-NHC(=O)NHCH_3$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

$R^4$  se selecciona entre  $-NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ ,  $-NR^{10}$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) $NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{10}$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) $OR^{10}$ ,  $-NR^{10}$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) $C(=O)NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{10}$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(carbociclilo  $C_3-C_{12}$ ),  $-NR^{10}$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-NR^{10}$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(arilo  $C_6-C_{20}$ ),  $-NR^{10}$ (alquileno  $C_1-C_{12}$ )-(heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ),  $-OR^{10}$ ,  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(carbociclilo  $C_3-C_{12}$ ),  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(arilo  $C_6-C_{20}$ ),  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12})NR^{10}R^{13})$ ,  $-((alquileno C_1-C_{12})-(carbociclilo C_3-C_{12}))$ ,  $-((alquileno C_1-C_{12})-(heterociclilo C_2-C_{20}))$ ,  $-((alquileno C_1-C_{12})-(arilo C_6-C_{20}))$ ,  $-((alquileno C_1-C_{12})-(heteroarilo C_1-C_{20}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)NR^{10}R^{13})$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(carbociclilo C_3-C_{12}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(heterociclilo C_2-C_{20}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(arilo C_6-C_{20}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(heteroarilo C_1-C_{20}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(arileno C_6-C_{20}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(heterociclilo C_2-C_{20}))$ ,  $-((alquilileno C_2-C_8)-(arilo C_6-C_{20}))$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquilileno  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ , donde alquilo, alquilileno, alquilileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquilenilo  $C_2-C_8$ , alquilileno  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ , donde alquilo, alquilenilo, alquilileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2C_6H_5$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_3$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo de heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ; y

$R^{13}$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquilenilo  $C_2-C_8$ , alquilileno  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ , donde alquilo, alquilenilo, alquilileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2C_6H_5$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)CH_3$ ,  $-OCH_2CH_2-N(CH_3)_2$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

o  $R^{10}$  y  $R^{13}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo de heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ;

45 y en donde el término "heteroarilo" indica un anillo de 5 a 7 miembros aromático monovalente que es monocíclico o forma parte de un sistema anular fusionado que comprende de 5 a 20 átomos anulares que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

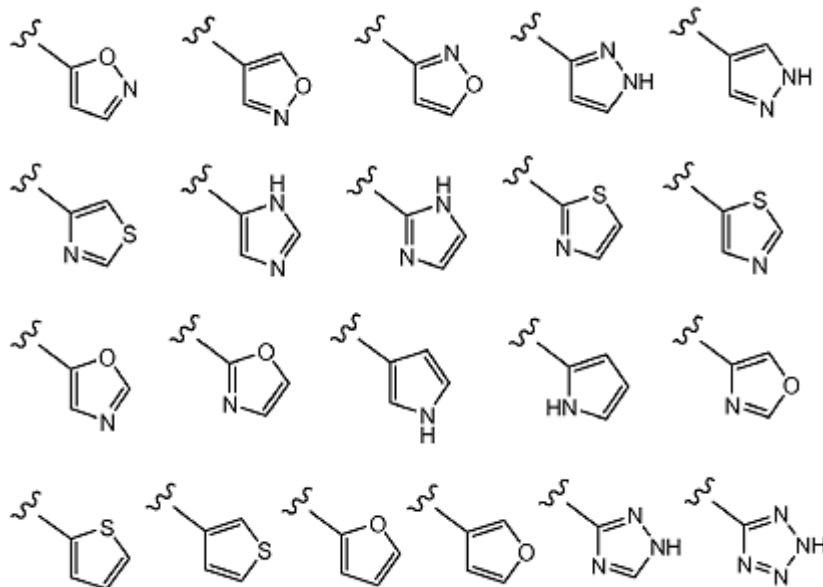
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es H o  $CH_3$ ,

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^2$  es  $CH_3$ ,

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^3$  se selecciona entre:

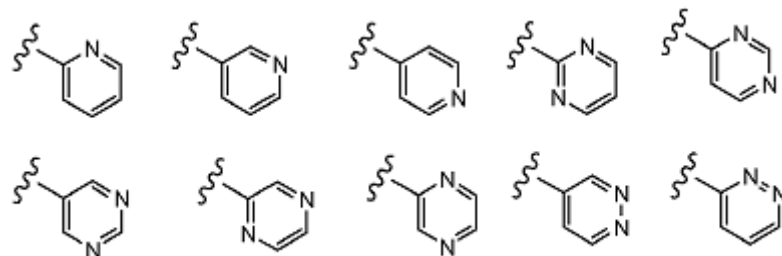
- un heteroarilo monocíclico seleccionado entre piridilo, isoxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, pirrolo, tiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, furanilo, tienilo, triazolilo, y tetrazolilo;

5 - un heteroarilo monocíclico seleccionado entre:



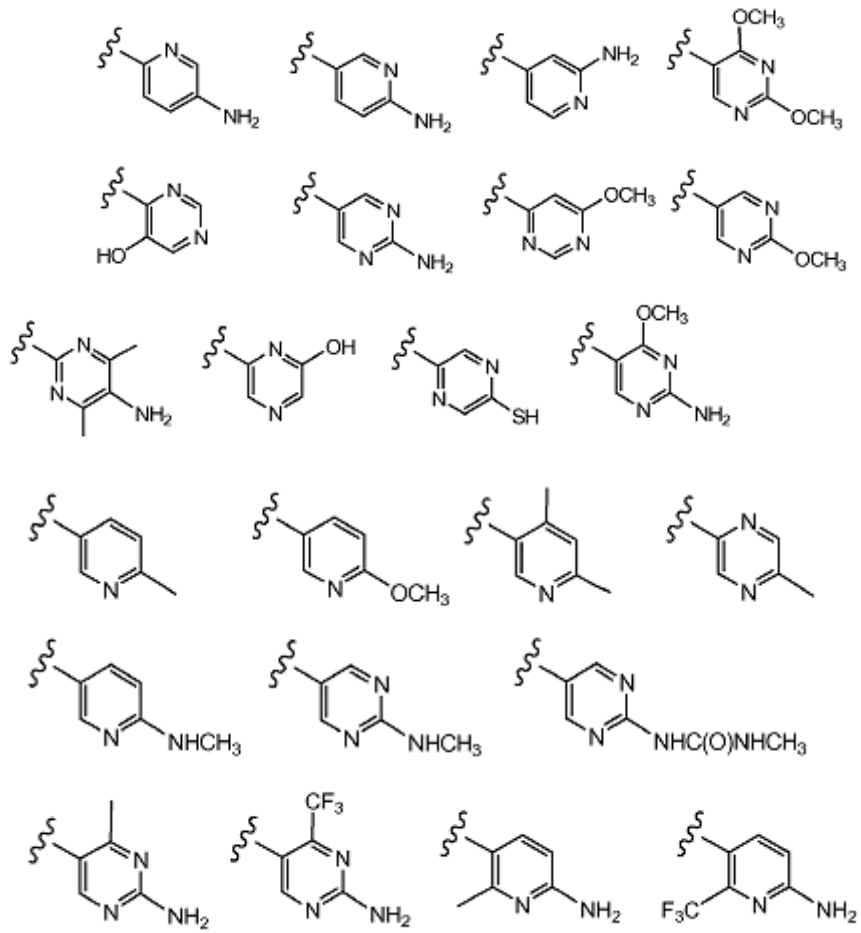
donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje;

- un heteroarilo monocíclico seleccionado entre:



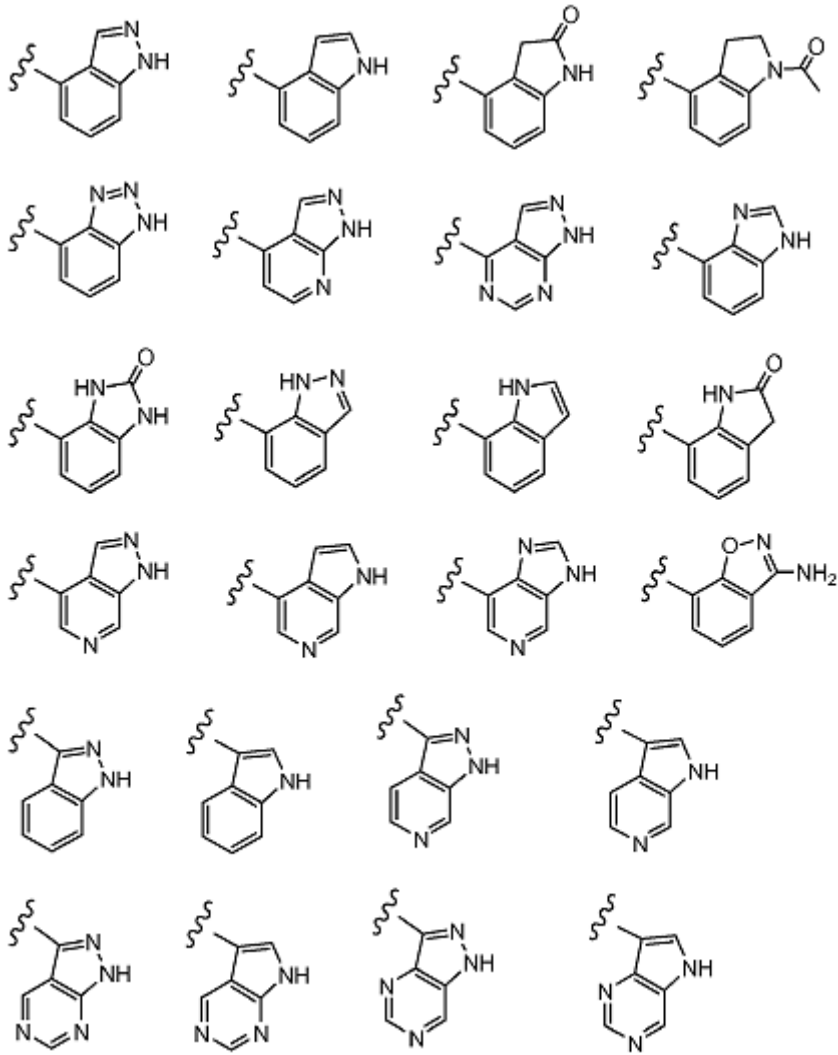
10 donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje;

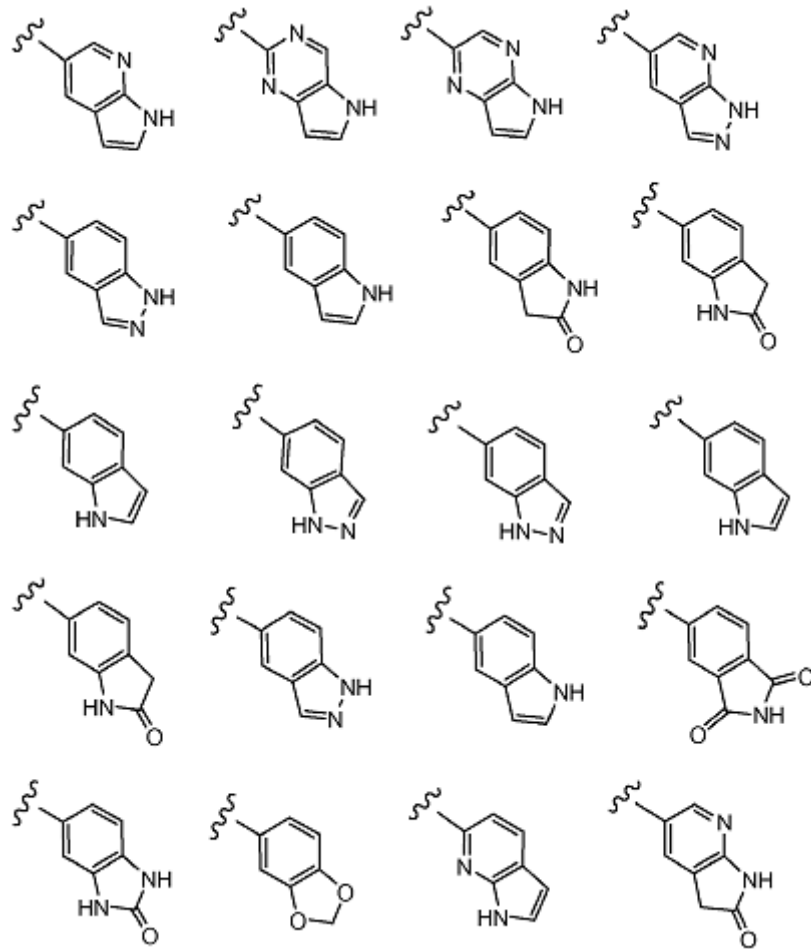
- un heterarilo monocíclico seleccionado entre:



donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje;

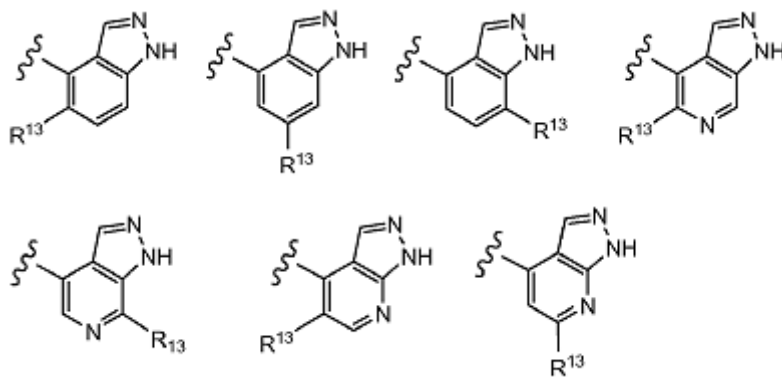
- un heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> bicíclicos fusionados seleccionados entre





donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje;

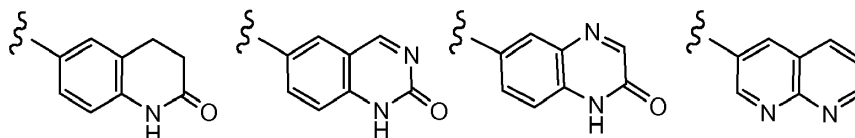
- un grupo seleccionado entre:



5

donde la línea ondulada indica el sitio de anclaje;

- un heterociclilo C<sub>4</sub>-C<sub>20</sub> o heteroarilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> bicíclicos fusionados seleccionados entre:





- 4-((3,4-dimetoxifenoxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)fenil)metanosulfonamida;  
6-((1H-indazol-4-il)-4-(3-(metoximetil)fenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
5 3-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)benzonnitrilo;  
3-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N-metilbenzamidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
N-(3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)fenil)acetamida;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
10 6-((1H-indazol-4-il)-4-(4-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
4-((3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-3-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
5-((4-(3-metoxifenilamino)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;  
15 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(quinolin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(quinolin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(3-metil-1H-pirazolo-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
20 N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N-(3-metoxifenil)-1-metil-6-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
5-((4-(3-metoxifenoxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-6-il)piridin-2-amina;  
25 6-((6-aminopiridin-3-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((2-aminopirimidin-5-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonyl)benzil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-N-(2-metoxietil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
30 N1-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N1,N2,N2-trimetiletano-1,2-diamina;  
N-(3,4-dimetoxifenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-3-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-3-ilmetoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)benziloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
35 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
4-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbenzamidina;



- 4-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;  
4-((benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
4-((3,4-diclorofenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1,3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
5 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(4-(metilsulfonyl)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-fenoxietil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-(piridin-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(trifluorometil)fenetoksi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-fenetoksi-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
10 1-etil-6-(1H-indazol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
4-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-S-dioxotiomorfolina;  
6-((1H-indazol-4-il)-4-(2-metoxietoksi)-1menthil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
15 4-((benciloxi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-4-(3-metoxibenciloxi)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(2-morfolinoetil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
20 N-(4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)fenil)acetamida;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(piridin-3-il)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
3-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N,N-dimetilbenzamida;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N-(4-(2-(dimetilamino)etoksi)fenil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina;  
25 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
1-((3-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)propil)pirrolidin-2-ona;  
4-((2-(1H-imidazol-1-il)etoksi)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-4-ilmetoksi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(piridin-4-il)propoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
30 1-((2-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)etil)pirrolidin-2-ona;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(pirrolidin-1-il)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
N1-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)-N3,N3-dimetilpropano-1,3-diamina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-morfolinopropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-2-il)etoksi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
35 N-(3-(1H-imidazol-1-il)propil)-6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piridin-2-ilmetoksi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;

- 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piridin-4-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 6-((1H-indol-4-il)-N-(3-metoxifenil)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
 1-((4-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)piperidin-1-il)etanona;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 5 3-((6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)-1-(piperazin-1-il)propan-1-ona;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(3-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(4-(4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-((1-metilpiperidin-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
 10 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(2-(piperazin-1-il)etoxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-4-(piperidin-4-iloxi)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metilsulfonyl)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(piperidin-4-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina;  
 15 6-((1H-indazol-4-il)-1-metil-N-(3-(metiltio)propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; y  
 4-((2-(6-(1H-indazol-4-il)-1-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-iloxi)etil)morfolina.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 7 y un portador, antiapelmazante, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptables.

9. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende adicionalmente un agente terapéutico adicional seleccionado entre un agente quimioterapéutico, un agente antiinflamatorio, un agente inmunomodulador, un factor neurotrópico, un agente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, un agente para el tratamiento de enfermedades del hígado, un agente antiviral, un agente para el tratamiento de trastornos de la sangre, un agente para el tratamiento de la diabetes, y un agente para el tratamiento de trastornos por inmunodeficiencia.

10. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 o reivindicación 7 para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero.

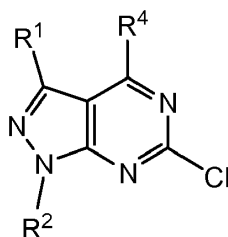
11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10 que es para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el trastorno hiperproliferativo es cáncer, en donde el cáncer es cáncer de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículos, tracto genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, neuroblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, hueso, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, tiroides, carcinoma folicular, carcinoma indiferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma de hígado y conductos biliares, carcinoma de riñón, pancreático, trastornos mieloides, linfoma, células pilosas, cavidad bucal, nasofaringe, faringe, labios, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, linfoma de Hodking o leucemia.

13. Un kit para el tratamiento de una afección mediada por PI3K, que comprende:

- a) una primera composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 7; y  
 b) instrucciones para su uso.

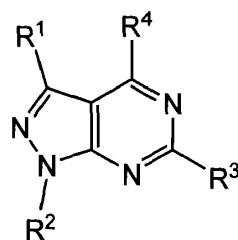
14. Un procedimiento para preparar un compuesto de Fórmula I, que comprende hacer reaccionar un compuesto de Fórmula II:



II

con un compuesto boronato que comprende un heteroarilo monocíclico, un heterociclo bicíclico fusionado, o un heteroarilo bicíclico fusionado,

por medio del cual se formar un compuesto de Fórmula I:



I

5

y estereoisómeros, isómeros geométricos, tautómeros, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

10  $R^1$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1-C_{12}$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ ,  $-NR^{12}C(=O)OR^{11}$ ,  $-NR^{12}C(=O)NR^{10}R^{11}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  donde heteroarilo  $C_1-C_{20}$  está sustituido opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquil( $C_1-C_{12}$ )- $NR^{10}R^{11}$ , alquil( $C_1-C_{12}$ )- $OR^{10}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , F, Cl, Br, I,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ ,  $-NO_2$ ,  $-NR^{10}R^{11}$ ,  $-NHCOR^{10}$ ,  $-OR^{10}$ ,  $-S(O)_2NR^{10}R^{11}$ , y  $-S(O)_2R^{10}$ ;

$R^2$  es alquilo  $C_1-C_{12}$ ;

15  $R^3$  se selecciona entre heterociclilo  $C_2-C_{20}$  unido a carbono y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  unido a carbono, donde heterociclilo  $C_2-C_{20}$  unido a carbono y heteroarilo  $C_1-C_{20}$  unido a carbono están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre alquilo  $C_1-C_{12}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , F, Cl, Br, I,  $-CH_3$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-SH$ ,  $-NHC(=O)NHCH_3$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

20  $R^4$  se selecciona entre  $-NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{12}C(=O)R^{10}$ ,  $-NR^{10}$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) $NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{10}$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) $OR^{10}$ ,  $-NR^{10}$ (alquilo  $C_1-C_{12}$ ) $C(=O)NR^{10}R^{13}$ ,  $-NR^{10}$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(carbociclilo  $C_3-C_{12}$ ),  $-NR^{10}$ (alquileno  $C_1-C_{12}$ )-(heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-NR^{10}$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(arilo  $C_6-C_{20}$ ),  $-NR^{10}$ (alquileno  $C_1-C_{12}$ )-(heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ),  $-OR^{10}$ ,  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(carbociclilo  $C_3-C_{12}$ ),  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(arilo  $C_6-C_{20}$ ),  $-O$ ((alquileno  $C_1-C_{12}$ ))-(heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))NR^{10}R^{13}$ ,  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (carbociclilo  $C_3-C_{12}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (arilo  $C_6-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (arilo  $C_6-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (heteroarilo  $C_1-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (arilo  $C_6-C_{20}$ )-(heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-((alquileno C_1-C_{12}))$ (heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ),  $-C(=O)NR^{10}R^{11}$ , alquilo  $C_1-C_{12}$ , alquileno  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ , donde alquilo, alquileno, alquilino, alquilileno, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,  $-CH_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-COCH_3$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-CON(CH_3)_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-S(O)_2N(CH_3)_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

30  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  y  $R^{12}$  se seleccionan independientemente entre H, alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquilino  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ , donde alquilo, alqueno, alquilino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2C_6H_5$ ,  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_3$ ,  $-NO_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-NHCOCH_3$ ,  $-NHS(O)_2CH_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OCH_2CH_3$ ,  $-S(O)_2NH_2$ ,  $-SCH_3$ ,  $-S(O)CH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_3$ , y  $-S(O)_2CH_3$ ;

o  $R^{10}$  y  $R^{11}$  junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo de heterociclilo  $C_2-C_{20}$ ; y

40  $R^{13}$  se selecciona entre alquilo  $C_1-C_{12}$ , alqueno  $C_2-C_8$ , alquilino  $C_2-C_8$ , carbociclilo  $C_3-C_{12}$ , heterociclilo  $C_2-C_{20}$ , arilo  $C_6-C_{20}$ , y heteroarilo  $C_1-C_{20}$ , donde alquilo, alqueno, alquilino, carbociclilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están sustituidos opcionalmente con uno o más grupos seleccionados independientemente entre F, Cl, Br, I,

-CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>H, CONH<sub>2</sub>, -CONHCH<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCOCH<sub>3</sub>, -NHS(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SCH<sub>3</sub>, -S(O)CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, y -S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>;

o R<sup>10</sup> y R<sup>13</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual están anclados forman un anillo de heterociclilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub>;

5 y en donde el término "heteroarilo" indica un anillo de 5 a 7 miembros aromático monovalente que es monocíclico o forma parte de un sistema anular fusionado que comprende de 5 a 20 átomos anulares que contiene uno o más heteroátomos seleccionados independientemente entre O, N y S.

15. Un procedimiento para elaborar una composición farmacéutica que comprende combinar un compuesto como se define en la reivindicación 1 o la reivindicación 7 con un portador farmacéuticamente aceptable.