

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 682**

51 Int. Cl.:

**C07D 311/34** (2006.01)  
**C07D 405/06** (2006.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/519** (2006.01)  
**A61K 31/52** (2006.01)  
**A61P 35/00** (2006.01)  
**A61P 37/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2010 PCT/IB2010/002804**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2011 WO11055215**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2010 E 10803619 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2496567**

54 Título: **Moduladores de cinasa novedosos**

30 Prioridad:

**05.11.2009 IN 2690CH2009**  
**24.05.2010 IN 1429CH2010**  
**15.07.2010 US 364661 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**29.01.2018**

73 Titular/es:

**RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)**  
**Fritz Courvoisier 40**  
**2300 La Chaux de Fonds, CH**

72 Inventor/es:

**MUTHUPPALANIAPPAN, MEYYAPPAN;**  
**VISWANADHA, SRIKANT;**  
**BABU, GOVINDARAJULU y**  
**VAKKALANKA, SWAROOP KUMAR V.S.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

ES 2 651 682 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**

Moduladores de cinasa novedosos

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de India n.º 2690/CHE/2009 con fecha 5 de noviembre de 2009 y 1429/CHE/2010 con fecha 24 de mayo de 2010 y solicitud provisional de patente de Estados Unidos n.º 61/364.661 con fecha 15 de julio de 2010.

**Campo de la invención**

10 La presente invención proporciona moduladores de la proteína cinasa PI3K, métodos para prepararlos, composiciones farmacéuticas que los contienen y compuestos para su uso en métodos de tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos mediados por cinasa.

**Antecedentes de la invención**

15 En el pasado reciente, una enorme parte de la investigación se ha dedicado al descubrimiento y entendimiento de la estructura y las funciones de las enzimas y biomoléculas asociadas con diversas enfermedades. Una de estas clases importantes de enzimas que ha sido objeto de extensas investigaciones es la proteína cinasa.

20 En general, las proteínas cinasas representan un conjunto de fosforil transferasas estructuralmente relacionadas que tienen estructuras y funciones catalíticas conservadas. Estas enzimas modifican las proteínas mediante la adición química de grupos fosfato (fosforilación). La fosforilación implica la remoción de un grupo fosfato de ATP y el enlace covalente del mismo a aminoácidos que tienen un grupo hidroxilo libre tal como serina, teronina o tirosina. La fosforilación generalmente da como resultado un cambio funcional de la proteína diana (sustrato) mediante la alteración de la actividad de la enzima, localización celular o asociación con otras proteínas. Hasta 30 % de todas las proteínas se pueden modificar mediante actividad de la cinasa.

25 Esta clase de proteínas se clasifican en subgrupos dependiendo del sustrato sobre el cual actúan, tal como tirosina cinasa, serina/treonina cinasa, histidina cinasa y similares. Estas proteínas también se pueden clasificar con base en su localización en las tirosina cinasas receptoras (RTK) o tirosina cinasas no receptoras.

30 Las tirosina cinasas receptoras (RTK) tienen una porción extracelular, un dominio de transmembrana y una porción intracelular, mientras que las tirosina cinasas no receptoras son completamente intracelulares. La transducción de señales mediada por tirosina cinasa receptora se inicia típicamente por una interacción extracelular con un factor de crecimiento específico (ligando), seguido por la dimerización de receptor, la estimulación de la actividad de la proteína tirosina cinasa intrínseca y la fosforilación de los residuos de aminoácidos. El cambio conformacional subsiguiente lleva a la formación de complejos con un espectro de moléculas de señalización citoplasmática y facilita una miríada de respuestas tales como diferenciación, división celular, efectos metabólicos y cambios en el microambiente extracelular.

35 Se sabe que las proteínas cinasas controlan una amplia variedad de procesos biológicos tales como el crecimiento, la supervivencia y la diferenciación celular, formación de órganos y morfogénesis, neovascularización, reparación y regeneración de tejidos. Además de sus funciones en los tejidos/órganos normales, varias proteínas cinasas también tienen una incidencia más especializada en un hospedador de enfermedades humanas incluyendo el cáncer. Cuando se desregula un subconjunto de proteínas cinasas (también denominadas proteínas cinasas oncogénicas), esto puede ocasionar la formación y crecimiento tumoral, y contribuye al mantenimiento y avance del tumor (Blume-Jensen P et al., Nature 2001, 411 (6835):355-365). Hasta ahora, las proteínas cinasas oncogénicas representan uno de los grupos más grandes y atractivos de proteínas diana para la intervención terapéutica y el desarrollo de fármacos.

40 Se ha descubierto que tanto las proteínas cinasas receptoras como no receptoras son dianas atractivas para el descubrimiento de fármacos de molécula pequeña debido a su impacto en la fisiología y señalización celular. La desregulación de la actividad de la proteína cinasa lleva entonces a respuestas celulares alteradas incluyendo el crecimiento celular no controlado asociado con el cáncer. Además de las indicaciones oncológicas, la señalización de cinasa alterada está implicada en diversas enfermedades patológicas diferentes. Estas incluyen, pero no se limitan a, trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias y enfermedades degenerativas.

45 La modulación (particularmente la inhibición) de la angiogénesis y proliferación celular, los dos procesos celulares claves necesarios para el crecimiento y la supervivencia tumoral es un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos de molécula pequeña (Matter A. Drug Disc Technol 2001, 6, 1005-1024). La terapia antiangiogénica representa un enfoque potencialmente importante para el tratamiento de tumores sólidos y otras enfermedades asociadas con la vascularización mal regulada incluyendo la enfermedad arterial coronaria isquémica, retinopatía diabética, psoriasis y artritis reumatoide. De manera similar, se desea que los agentes antiproliferativos celulares aminoren o inhiban el crecimiento de tumores.

El fosfatidilinositol (en lo sucesivo abreviado como "PI") es uno de una cantidad de fosfolípidos encontrados en las membranas celulares. En años recientes, se ha puesto de manifiesto que PI juega un papel importante en la transducción de señales intracelulares. La señalización celular mediante fosfoinosiditas 3'-fosforiladas se ha visto implicada en una variedad de procesos celulares, por ej., la transformación maligna, señalización del factor de crecimiento, inflamación e inmunidad (Rameh et al. (1999) *J. Biol Chem*, 274:8347-8350). La enzima responsable por la generación de estos productos de señalización fosforilada, fosfatidilinositol 3-cinasa (también denominada PI 3-cinasa o PI3K) se identificó en un principio como una actividad asociada con las oncoproteínas virales y las tirosina cinasas del receptor del factor de crecimiento que fosforilan el fosfatidilinositol (PI) y sus derivados fosforilados en el extremo 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou et al. (1992) *Trends Cell Biol* 2:358-60).

Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) son una familia de enzimas que regulan diversas funciones biológicas en cada tipo celular mediante la generación de moléculas segundo mensajero de fosfoinositida. Debido a que la actividad del segundo mensajero de estas fosfoinositidas se determina por su estado de fosforilación, las cinasas y fosfatasa que actúan para modificar estos lípidos son fundamentales para la ejecución correcta de los eventos de señalización intracelular. Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) fosforilan lípidos en el residuo 3-hidroxilo de un anillo de inositol (Whitman et al. (1988) *Nature*, 332:664) para generar fosfolípidos fosforilados (PIP3) que actúan como segundos mensajeros que reclutan cinasas con dominios de unión a lípidos (incluyendo regiones de homología de pleckstrina (PH)), tal como Akt y cinasa-1 dependiente de fosfoinositida (PDK1). La unión de Akt a PIP3 de membrana causa la translocación de Akt a la membrana plasmática, llevando a la Akt a entrar en contacto con PDK1, que es responsable por activar la Akt. La fosfatasa supresora de tumor, PTEN, defosforila los PIP3 y por lo tanto actúa como un regulador negativo de la activación de Akt. Las PI3-cinasas Akt y PDK1 son importantes en la regulación de muchos procesos celulares incluyendo la regulación, proliferación, supervivencia, apoptosis y motilidad del ciclo celular y son componentes significativos de los mecanismos moleculares de enfermedades tales como el cáncer, la diabetes y la inflamación inmune (Vivanco et al. (2002) *Nature Rev. Cancer* 2:489; Phillips et al. (1998) *Cancer* 83:41).

La familia PI3K está constituida por cuatro clases diferentes: clases I, II y III son cinasas lipídicas mientras que los miembros de las clases IV son proteínas cinasas Ser/Thr.

Los miembros de la familia de clase I de PI3K son dímeros de una subunidad reguladora y catalítica. La familia de clase I consiste en cuatro isoformas, determinadas por las subunidades catalíticas  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$  (véase Engelman JA, *Nat Rev Genet* 2006;7:606-19; Carnero A, *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:187-98; Vanhaesebroeck B, *Trends Biochem Sci* 2005;30:194-204). La clase I se puede subdividir en dos subclases: Ia, formada por la combinación de p110  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\delta$  y una subunidad reguladora (p85, p55 o p50) e Ib, formada por subunidades reguladoras p110  $\gamma$  y p101. La subunidad reguladora p85 contiene dominios Src de homología 2, que se unen a las fosotirosinas y atraen a la subunidad catalítica unida p110 hacia los complejos ubicados en la membrana alrededor del receptor. La activación de PI3K es inducida por factores de crecimiento y por la insulina que se dirige a la subunidad catalítica a la membrana donde está cerca de sus sustratos, principalmente PIP2. De manera alternativa, Ras unido a GTP puede unir y activar las subunidades p110 en una forma independiente de p85. Las fosfoinositida 3-cinasas (PI3K) de clase I son cinasas lipídicas que fosforilan los lípidos de fosfatidilinositida (PI) en la posición D3 del anillo de inositol produciendo segundos mensajeros lipídicos (PIP). Los productos de la actividad de PI3K, principalmente PI(3,4,5)-P3 (PIP3), están presentes en un nivel muy bajo en células inactivas pero se producen rápidamente durante la estimulación celular y están implicados en la regulación de diversas respuestas biológicas incluyendo la mitogénesis, el tráfico de vesículas y la reordenación del citoesqueleto. El resultado de la elevación de los niveles de PIP3 es la activación de la proteína cinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositida y su sustrato AKT, que dispara la mayoría de las actividades biológicas de la senda. La fosfatasa y el homólogo de tensina en el cromosoma 10 (PTEN) es una fosfatasa lipídica que constituye el principal regulador negativo de la vía mediante la defosforilación de PIP3 a PI(4,5)-P2 (PIP2). La clase II presenta la capacidad de fosforilar PI y PI-4 fosfato *in vitro*. La clase III, compuesta por miembros solo Vps34, fosforila PI en la posición 3 lo que genera PI-3 fosfato. Vps34 se ha visto implicada en el tráfico Golgi de las proteínas, autofagia y activación de la diana de mamífero de rapamicina (mTOR) por aminoácidos (véase Backer JM. *Biochem J* 2008; 410:1-17), estas clases son generalmente resistentes a los inhibidores de PI3K de clase I. La clase IV, sin embargo, es importante debido a que constituye las principales proteínas de actividad cruzada para los inhibidores de clase I. Esta clase incluye enzimas implicadas en la transducción de señales y la respuesta al daño del ADN tal como mTOR, proteína cinasa dependiente de ADN (DNA-PK) o ATM. Esta cuarta clase de enzimas relacionadas con PI3K contiene un núcleo catalítico similar a PI3K, lo que puede explicar la inhibición cruzada por los compuestos "selectivos" de clase I. Sin embargo, pequeñas diferencias, especialmente en la región bisagra y la solución de las estructuras relacionadas con PI3K pueden llevar a un buen ajuste de diferentes miembros de PI3K selectivos para parálogos. (véase *Expert Opin. Investig. Drugs* (2009) 18 (9): 1265-1277)

Existe ahora evidencia considerable que indica que las enzimas PI3K de clase Ia contribuyen a la tumorigénesis en una amplia variedad de cánceres humanos, ya sea directa o indirectamente (Vivanco and Sawyers, *Nature Reviews Cancer*, 2002, 2, 489-501). Por ejemplo, la subunidad pi 10a se amplifica en algunos tumores tales como los del ovario (Shayesteh et al., *Nature Genetics*. 1999, 21: 99-102) y de cuello de útero (Ma et al., *Oncogene*, 2000, 19: 2739-2744). Más recientemente, las mutaciones activadoras dentro del sitio catalítico de pi 10a se han visto asociadas con diversos otros tumores tales como los de la región colorrectal y de la mama y pulmón (Samuels et al., *Science*, 2004, 304, 554). También se han identificado mutaciones relacionadas con tumores en p85 $\alpha$  en cánceres tales como los del ovario y colon (Philp et al., *Cancer Research*, 2001, 61, 7426-7429). Además de los efectos

directos, se cree que la activación de PI3K de clase I contribuye a eventos tumorigénicos que ocurren corriente arriba en las vías de señalización, por ejemplo, mediante la activación dependiente de ligando o no dependiente del ligando de tirosina cinasas receptoras, sistemas GPCR o integrinas (Vara et al., *Cancer Treatment Reviews*, 2004, 30, 193-204). Los ejemplos de tales vías de señalización corriente arriba incluyen la sobreexpresión de la tirosina cinasa receptora Erb2 en una variedad de tumores que lleva a la activación de vías mediadas por PI3K (Harari et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6102-6114) y la sobreexpresión del oncogén Ras (Kauffmann-Zeh et al., *Nature*, 1997, 385, 544-548). Además, las PI3K de clase I pueden contribuir indirectamente a la tumorigénesis causada por diversos eventos de señalización corriente abajo. Por ejemplo, la pérdida del efecto de la fosfatasa supresora de tumor PTEN que cataliza la conversión de PI(3,4,5)P3 de vuelta a PI(4,5)P2 está asociada con una muy amplia gama de tumores mediante la desregulación de producción mediada por PI3K de PI(3,4,5)P3 (Simpson and Parsons, *Exp. Cell Res.* 2001, 264, 29-41). Además, se cree que el aumento de los efectos de otros eventos de señalización mediados por PI3K contribuye a una variedad de cánceres, por ejemplo, mediante la activación de Akt (Nicholson and Anderson, *Cellular Signalling*, 2002, 14, 381-395).

Además de un rol en la mediación de la señalización proliferativa y de supervivencia en las células tumorales, también existe evidencia suficiente de que las enzimas PI3K de clase I también contribuirán a la tumorigénesis mediante su función en células estromales asociadas con el tumor. Por ejemplo, se sabe que la señalización de PI3K tiene incidencia en la mediación de eventos angiogénicos en las células endoteliales en respuesta a factores proangiogénicos tales como VEGF (Abid et al., *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2004, 24, 294-300). Debido a que las enzimas PI3K de clase I también están implicadas en la motilidad y migración (Sawyer, *Expert Opinion Investig. Drugs*, 2004, 11, 1-19), los inhibidores de PI3K deberían proporcionar beneficio terapéutico mediante la inhibición de invasión y metástasis de células tumorales.

Además, las enzimas PI3K de clase I tienen incidencia en la regulación de células inmunitarias donde la actividad de PI3K contribuye a efectos protumorigénicos de células inflamatorias (Coussens and Werb, *Nature*, 2002, 420, 860-867). Estos hallazgos sugieren que los inhibidores farmacológicos de las enzimas PI3K de clase I deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de diversas formas de la enfermedad de cáncer que comprende tumores sólidos tales como carcinomas y sarcomas y leucemias y neoplasias linfoides. En particular, los inhibidores de las enzimas PI3K de clase I deberían tener valor terapéutico para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer de mama, colorrecto, pulmón (incluyendo cáncer microcítico de pulmón, no microcítico de pulmón y cáncer bronquioalveolar) y próstata y cáncer del conducto biliar, huesos, vejiga, cabeza y cuello, riñón, hígado, tejido gastrointestinal, esófago, ovario, páncreas, piel, testículos, tiroides, útero, cuello de útero y vulva y de leucemias (incluyendo ALL y CML), mieloma múltiple y linfomas.

Una revisión reciente de Romina Marone et al., describe la activación de la cascada de señalización de PI3K que tiene un efecto positivo en el crecimiento, supervivencia y proliferación celular. La sobrerregulación constitutiva de la señalización de PI3K puede tener un efecto nocivo en las células, llevando a la proliferación no controlada, migración mejorada y crecimiento independiente de la adhesión. Estos eventos favorecen no solo a la formación de tumores malignos, sino también al desarrollo de enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias que indican el rol de la PI3K en diversas enfermedades incluyendo la inflamación crónica y alergia, enfermedades cardiovasculares, cáncer y trastornos metabólicos (véase *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185).

Diversos componentes de la vía PI3-cinasa/Akt/PTEN están implicados en la oncogénesis. Además de las tirosina cinasas receptoras del factor de crecimiento, la adhesión celular dependiente de integrina y los receptores acoplados a la proteína G activan la PI3-cinasa tanto directa como indirectamente mediante moléculas adaptadoras. La pérdida funcional de PTEN (el gen supresor tumoral más comúnmente mutado en el cáncer después de p53), las mutaciones de oncogén en la cinasa PI3 (Samuels et al. (2004) *Science* 304:554), la amplificación de PI3-cinasa y la sobreexpresión de Akt se han establecido en muchas neoplasias. Además, la persistente señalización mediante la vía PI3-cinasa/Akt mediante la estimulación del receptor del factor de crecimiento tipo insulina es un mecanismo de resistencia a los inhibidores del receptor de factor de crecimiento epidérmico tales como AG1478 y trastuzumab. Se han encontrado mutaciones oncogénicas de p110alfa en una frecuencia significativa en tumores sólidos del colon, mama, cerebro, hígado, ovario, gástrico, pulmón y cabeza y cuello. Las anomalías de PTEN se encuentran en el glioblastoma, melanoma, cánceres de próstata, endometrio, ovarios, mama, pulmón, cabeza y cuello, hepatocelular y tiroideo.

Los niveles de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3), el producto primario de la activación de la PI3-cinasa, aumentan tras el tratamiento de células con una variedad de agonistas. Se cree que la activación de PI3-cinasa, por lo tanto, está implicada en una gama de respuestas celulares incluyendo el crecimiento, la diferenciación y apoptosis celular (Parker et al. (1995) *Current Biology*, 5:577-99; Yao et al. (1995) *Science*, 267:2003-05). Pese a que las dianas corriente abajo de los lípidos fosforilados generadas después de la activación de la cinasa PI3 no ha sido bien caracterizada, cada vez más evidencia sugiere que las proteínas que contienen dominio de homología de pleckstrina y dominio del tipo dedo FYVE se activan cuando se unen a diversos lípidos de fosfatidilinositol (Sternmark et al. (1999) *J Cell Sci*, 112:4175-83; Lemmon et al. (1997) *Trends Cell Biol*, 7:237-42). In vitro, algunas isoformas de las proteínas cinasas C (PKC) están directamente activadas por PIP3, y se ha mostrado que la proteína cinasa relacionada con PKC, PKB, es activada por la cinasa PI3 (Burgering et al. (1995) *Nature*, 376:599-602).

La PI3 cinasa también parece estar implicada en la activación de leucocitos. Se ha mostrado que una actividad de la cinasa PI3 asociada con p85 se asocia físicamente con el dominio citoplasmático de CD28, que es una molécula coestimuladora importante para la activación de células T en respuesta al antígeno (Pages et al. (1994) Nature, 369:327-29; Rudd, (1996) Immunity 4:527-34). La activación de células T mediante CD28 disminuye el umbral de activación por antígenos y aumenta la magnitud y duración de la respuesta proliferativa. Estos efectos están vinculados a aumentos en la transcripción de una cantidad de genes incluyendo la interleucina 2 (IL2), un factor de crecimiento de células T importante, (Fraser et al. (1991) Science, 251:313-16). La mutación de la CD28, de forma tal que ya no pueda interactuar con la PI3 cinasa, lleva a una falla en el inicio de la producción de IL2, lo que sugiere un papel crítico para la cinasa PI3 en la activación de células T.

La inhibición de la cinasa PI3 de clase I induce la apoptosis, bloquea la angiogénesis inducida por tumores in vivo y aumenta la radiosensibilidad de determinados tumores. Al menos dos compuestos, LY294002 y wortmanina, se han usado ampliamente como inhibidores de cinasa PI3. Estos compuestos, sin embargo, no son específicos para los inhibidores de PI3K, ya que no distinguen entre los cuatro miembros de las cinasas PI3 de clase I. Por ejemplo, los valores CI50 de wortmanina (Patente de Estados Unidos n.º 6.703.414) contra cada una de las diversas cinasas PI3 de clase I están en el intervalo de 1-10 nanomolar (nM). LY294002 (2-(4-morfolinil)-8-fenil-4H-1-benzopirán-4-ona) es un inhibidor específico de las cinasas PI3 de clase I conocido y tiene propiedades anticancerosas (Chiosis et al. (2001) Bioorganic & Med. Chem. Lett. 11:909-913; Vlahos et al. (1994) J. Biol. Chem. 269 (7):5241-5248; Walker et al. (2000) Mol. Cell 6:909-919; Fruman et al. (1998) Ann Rev Biochem, 67:481-507).

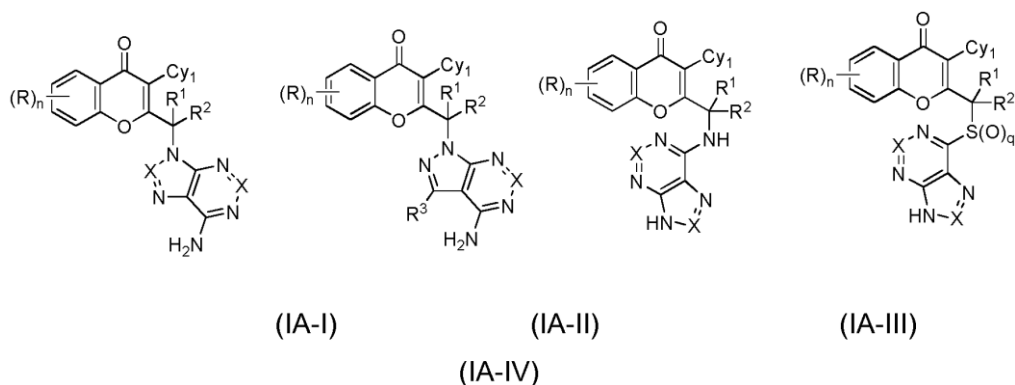
La literatura de patentes que pertenece a diversos grupos de investigación en todo el mundo incluye diversas de estas patentes y/o solicitudes de patente, a saber, US 6.608.056; US 6.608.053; US 6.838.457; US 6.770.641; US 6.653.320; US 6.403.588; WO 2004017950; US 2004092561; WO 2004007491; WO 2004006916; WO 2003037886; US 2003149074; WO 2003035618; WO 2003034997; US 2003158212; EP 1417976; US 2004053946; JP 2001247477; JP 08175990; JP 08176070).WO 97/15658; US 7.173.029; US 7.037.915; US 6.703.414; WO 2006/046031; WO 2006/046035; WO 2006/046040; WO 2007/042806; WO 2007/042810; WO 2004/017950; US 2004/092561; WO 2004/007491; WO2004/006916; WO 2003/037886; US 2003/149074; WO 2003/035618; WO 2003/034997; incluyendo la actividad de unión a p110 alfa US 2008/0207611; US 2008/0039459; US 2008/0076768; WO 2008/073785; WO 2008/070740; US20090270430A1; US2006270673 A1; WO2009129211A1; US20090263398A1; US20090263397A1; WO2009129259A2; US7605160; US7605155; US7608622; US20090270621; US20090270445; US20090247567A1; US7592342; US20090239847A1; US7595320; US20090247538A1; US20090239936A1; US7595330; US20090239859A1; WO2009117482A1; WO2009117097A1; US20090247565A1; WO2009 120094A2; US20090258852A1; US7601724; WO2009126635A1; US7601718; US7598245; US20090239859A1; US20090247554; US20090238828; WO2009114874A2; WO2009114870A2; US20090234132A1; WO2009112565A1; US20090233950A1; US20090233926A1; US7589101; WO2009111547A1; WO2009111531A1; WO2009109867A2 y WO2009105712A1.

Se han proporcionado revisiones y estudios con respecto a PI3K y vías de la proteína cinasa relacionadas en Pixu Liu et. ál. (*Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 627-644); Nathan T. et. ál. (*Mol Cancer Ther.*, 2009;8 (1) enero de 2009); Romina Marone et, ál. (*Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185) y B. Markman et. ál. (*Annals of oncology Advance access* publicado en agosto de 2009). Pese a los avances logrados en el área de las cinasas y en particular el papel que la PI3K y las proteínas cinasas relacionadas tienen en las enfermedades humanas, siguen existiendo desafíos en términos de complejidades de la diana implicada, la estructura de proteína de las cinasa, problemas de especificidad de diversos inhibidores de cinasas, efectos secundarios y beneficios clínicos deseados esperados de los inhibidores de PI3K. Por consiguiente, sigue habiendo una necesidad no satisfecha y desesperada de moduladores de cinasa de molécula pequeña para poder regular y/o modular la transducción de cinasas, particularmente PI3K y proteína cinasa relacionada para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con eventos mediados por cinasas.

## Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos, que son útiles como moduladores de la proteína cinasa PI3K y en particular como inhibidores de la PI3K.

En un aspecto, la invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III) o (IA-IV)



o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

5 cada aparición de R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR<sup>a</sup>, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido o sin sustituir y grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

10 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir o ambos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> directamente enlazados a un átomo común se pueden unir para formar un grupo oxo (=O) o pueden juntarse para formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o no saturado (incluyendo el átomo común al cual están enlazados R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>), que opcionalmente pueden incluir uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR<sup>a</sup> y S;

15 Cy<sup>1</sup> es un grupo monocíclico que se selecciona de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

20 cada aparición de R<sup>a</sup> puede ser igual o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir, -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (donde R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir y alcoxi (C<sub>1-6</sub>)) y -OR<sup>c</sup> (donde R<sup>c</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir);

n es un número entero de 1 a 4; y

25 c es 0, 1 o 2.

cada aparición de X se selecciona independientemente entre CR<sup>3</sup> o N, donde

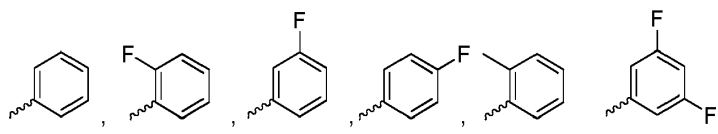
30 R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -NH<sub>2</sub>, yodo, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y

35 donde el término sustituido se refiere a una sustitución de una sustitución seleccionada entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> y -ONO<sub>2</sub>, donde R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> en cada uno de los anteriores grupos pueden ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, amisis sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o dos cualquiera de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> junto con un átomo común al que están enlazados pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, que opcionalmente puede incluir heteroátomos que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan entre O, NR<sup>x</sup> o S donde los sustituyentes en los grupos "sustituidos" anteriormente mencionados no pueden sustituirse adicionalmente.

50 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III) o (IA-IV) donde R se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir o OR<sup>a</sup>.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III) o (IA-IV) donde R se selecciona entre hidrógeno, halógeno o OR<sup>a</sup>.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)** o **(IA-IV)** donde  $Cy^1$  se selecciona entre



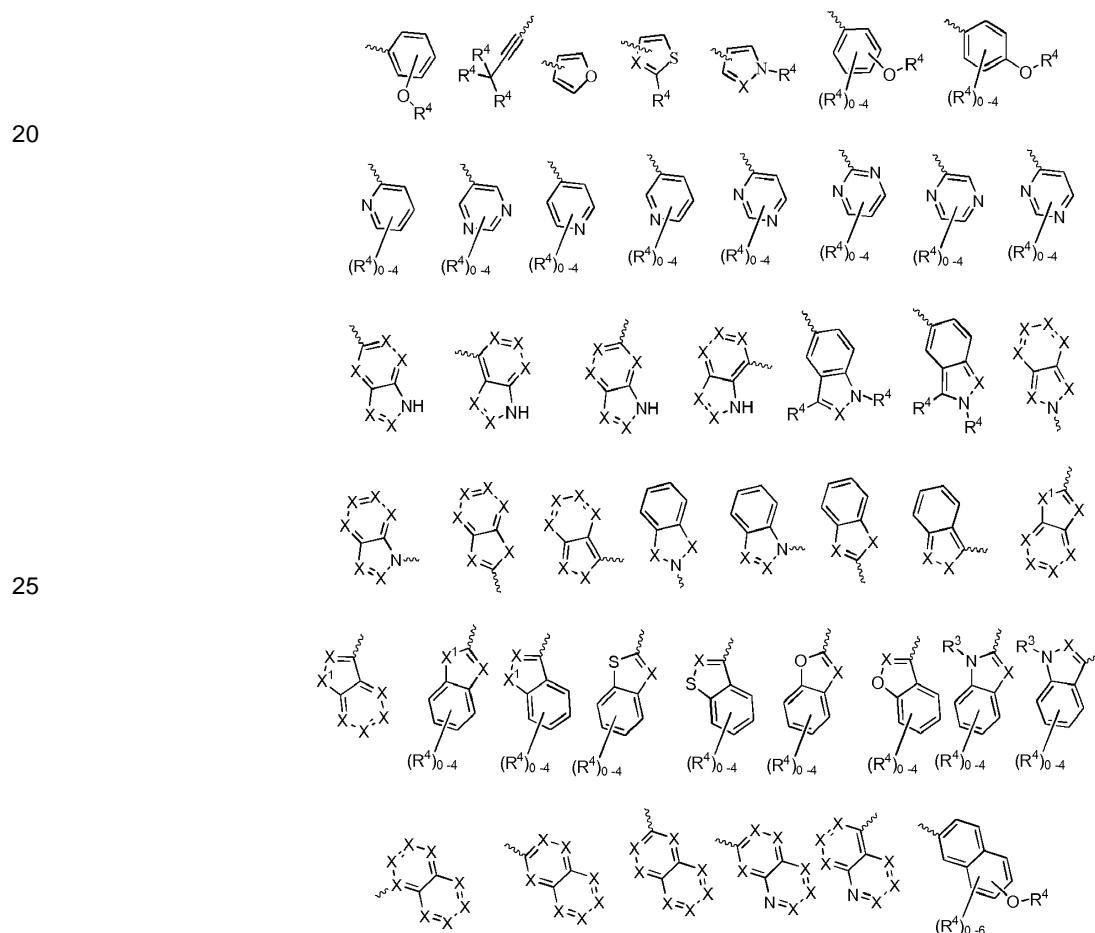
5 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)** o **(IA-IV)** donde  $n$  es 1.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)** o **(IA-IV)** donde  $R^1$  y  $R^2$  independientemente represent hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o sin sustituir.

10 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-II)** donde  $R^3$  se selecciona entre yodo, ciano, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

15 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-II)** donde  $R^3$  se selecciona entre alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-II)** donde  $R^3$  se selecciona entre



30 donde

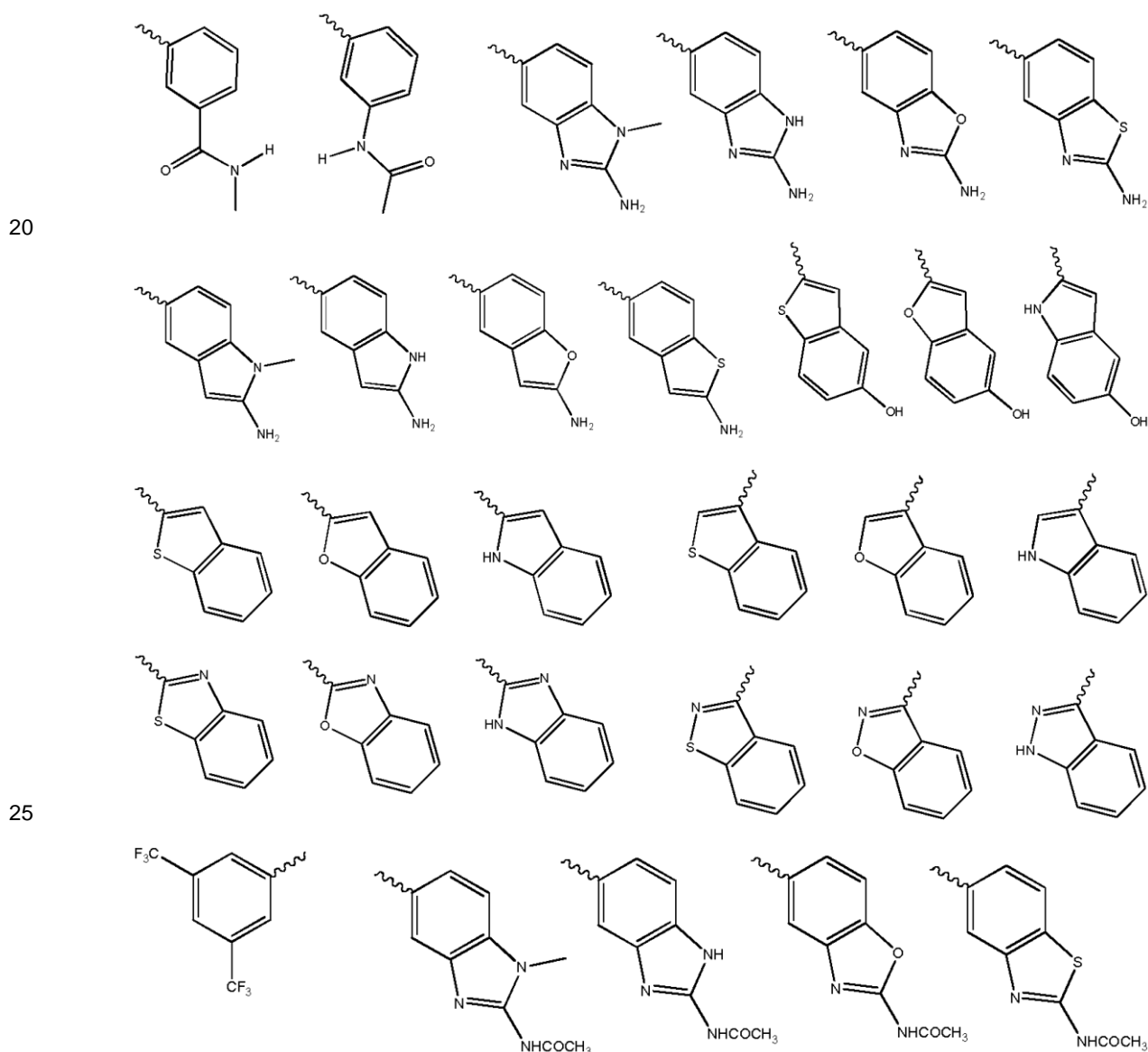
cada aparición de  $X$  es independientemente  $CR^4$  o  $N$ ;

35  $X^1$  es  $O$ ,  $S$  o  $NR^4$ ; y

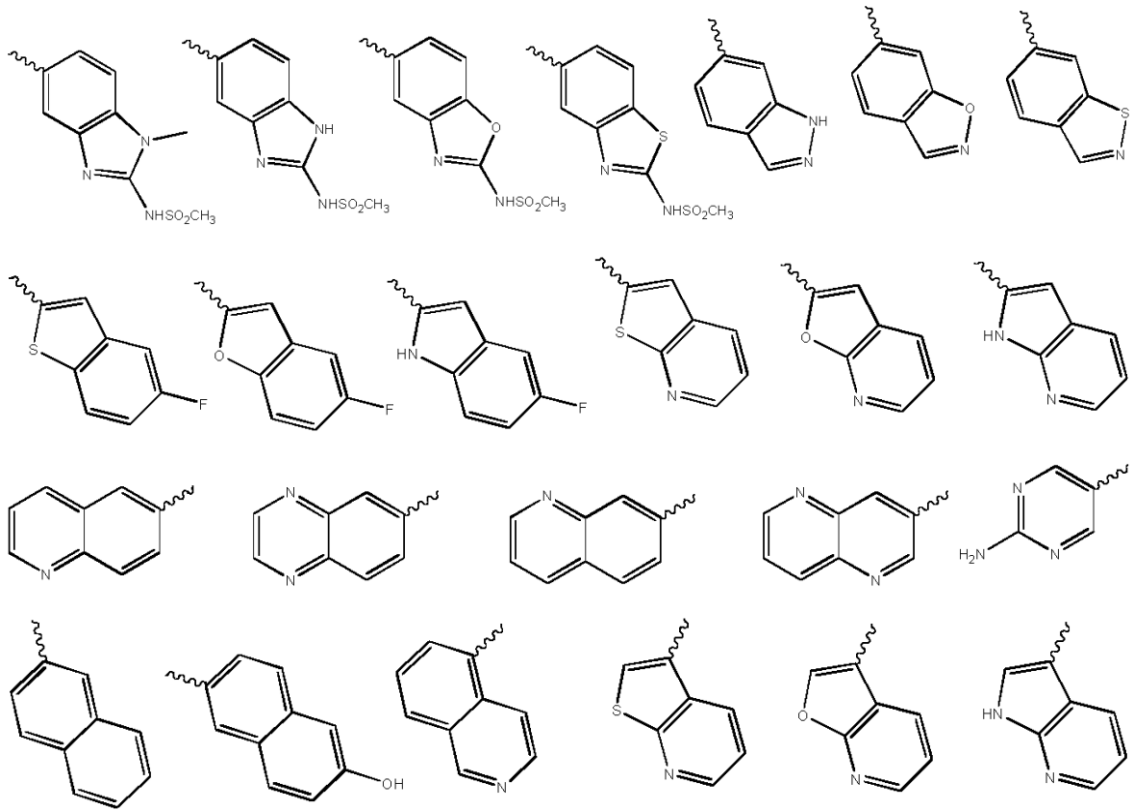
cada aparición de  $R^4$  se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o

5 sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterocicilalquilo sustituido, guanidina sustituida o no sustituida,  
 10  $-COOR^x$ ,  $-C(O)R^x$ ,  $-C(S)R^x$ ,  $-C(O)NR^xR^y$ ,  $-C(O)ONR^xR^y$ ,  $-NR^yR^z$ ,  $-NR^xCONR^yR^z$ ,  $-N(R^x)SOR^y$ ,  $-N(R^x)SO_2R^y$ ,  
 $- (=N-N(R^x)R^y)$ ,  $-NR^xC(O)OR^y$ ,  $-NR^xR^y$ ,  $-NR^xC(O)R^y$ ,  $-NR^xC(S)R^y$ ,  $-NR^xC(S)NR^yR^z$ ,  $-SONR^xR^y$ ,  $-SO_2NR^xR^y$ ,  $-OR^x$ ,  
 $-OR^xC(O)NR^yR^z$ ,  $-OR^xC(O)OR^y$ ,  $-OC(O)R^x$ ,  $-OC(O)NR^xR^y$ ,  $-R^xNR^yC(O)R^z$ ,  $-R^xOR^y$ ,  $-R^xC(O)OR^y$ ,  $-R^xC(O)NR^yR^z$ ,  
 15  $-R^xC(O)R^x$ ,  $-R^xOC(O)R^y$ ,  $-SR^x$ ,  $-SOR^x$ ,  $-SO_2R^x$  y  $-ONO_2$ , donde  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  en cada uno de los grupos anteriores puede ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterocicilalquilo sustituido o sin sustituir o amisin sustituir o sin sustituir o dos cualquiera de  $R^x$ ,  $R^y$  y  $R^z$  se pueden unir para formar un anillo de 3-10 miembros sustituido o sin sustituir, saturado o no saturado, que opcionalmente puede incluir heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O,  $NR^x$  (por ej.,  $R^x$  puede ser hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S.

Por ejemplo,  $R^3$  puede ser uno cualquiera de los siguientes:



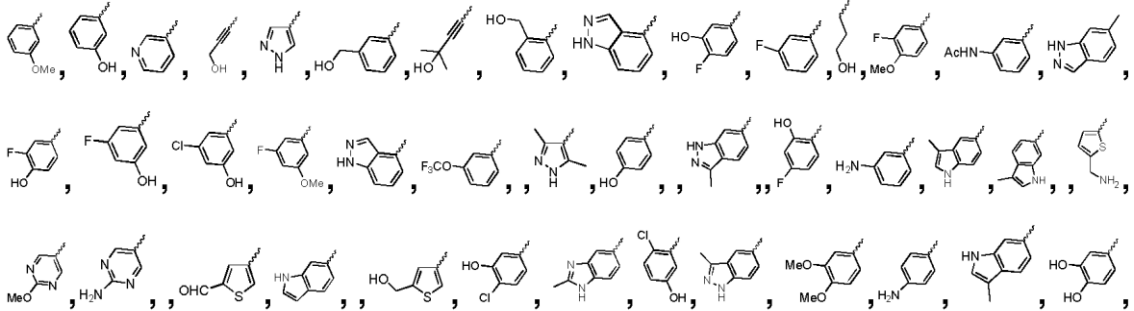




5

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-II) donde R<sup>3</sup> se selecciona entre

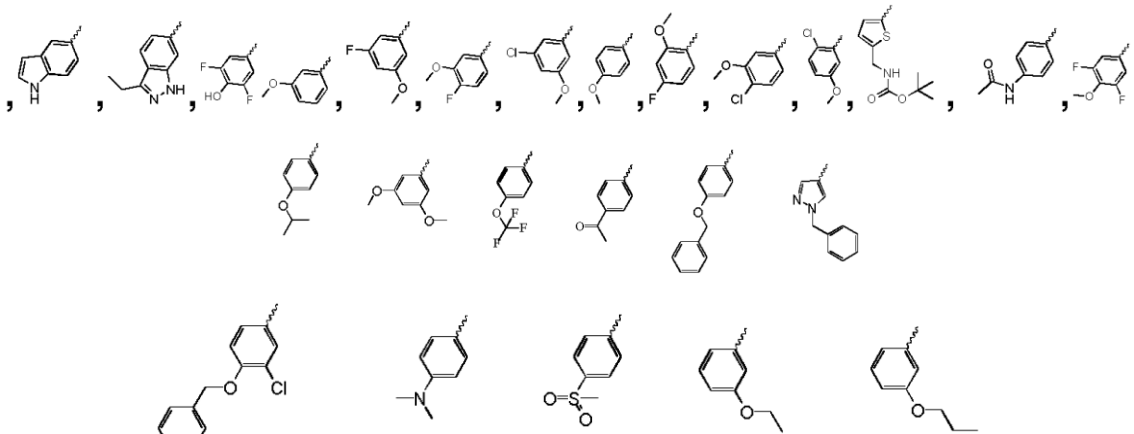
10



15

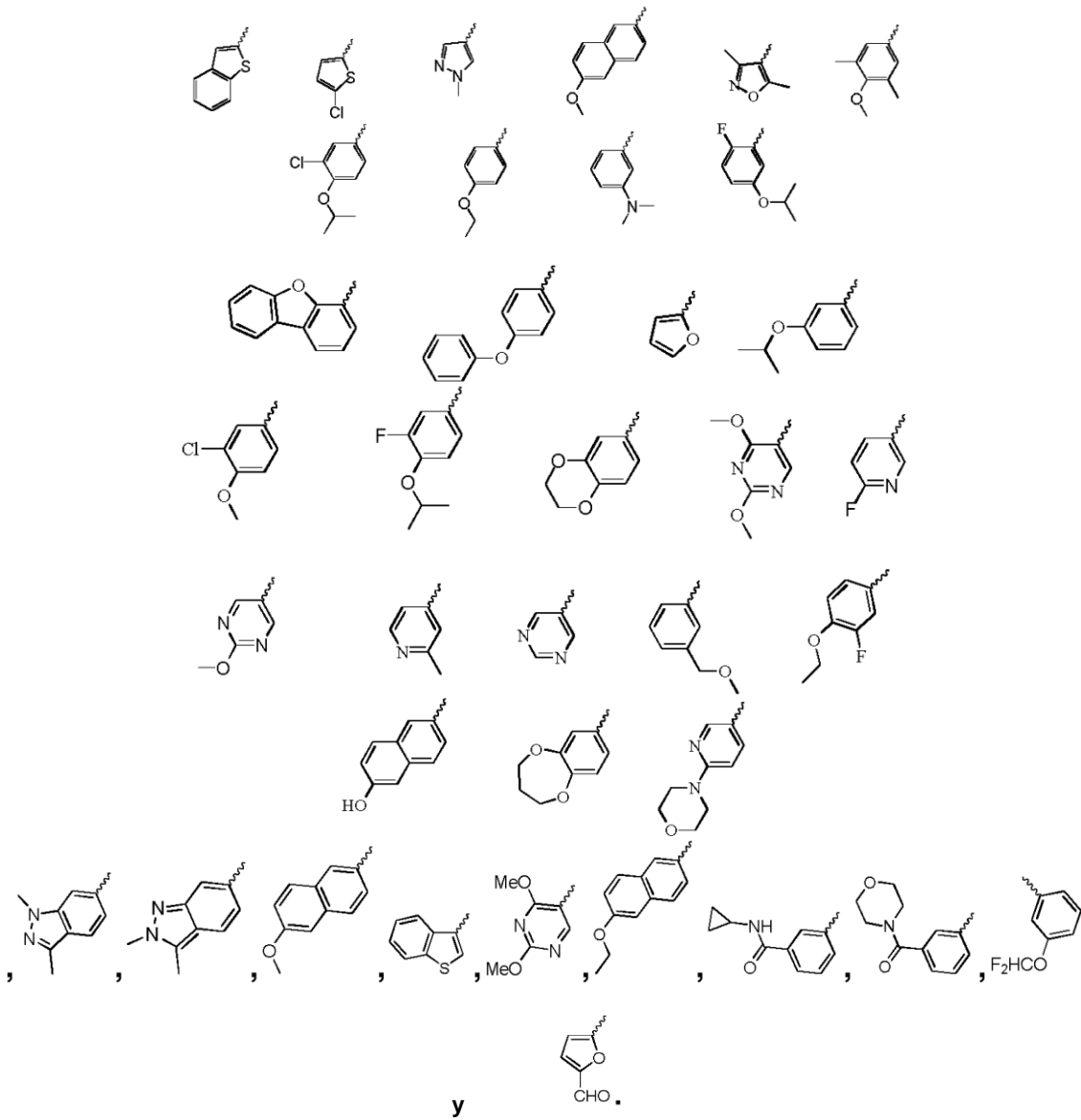


20



5

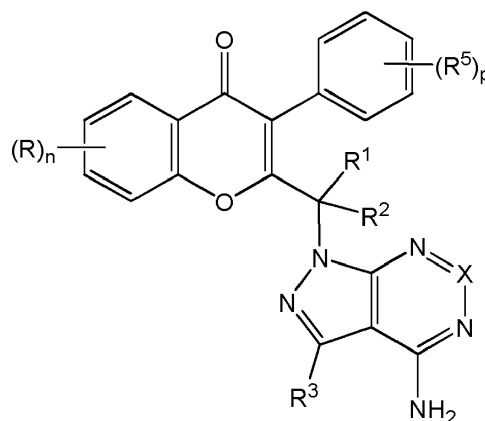
10



15

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III) y (IA-IV) donde X es CR<sup>3</sup> y cada aparición de R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo o NH<sub>2</sub>.

Todavía en otra modalidad es un compuesto de fórmula (IA-V)



(IA-V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y X son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula (IA-II);

5 cada aparición de R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde n es 0.

10 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde n es 1 y R es halógeno (tal como flúor).

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde p es 0.

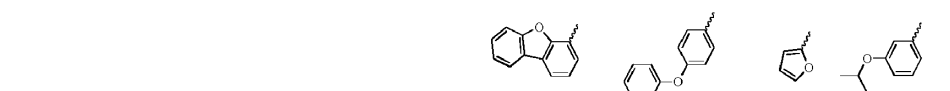
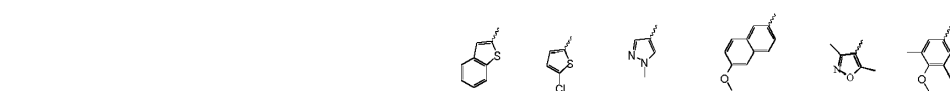
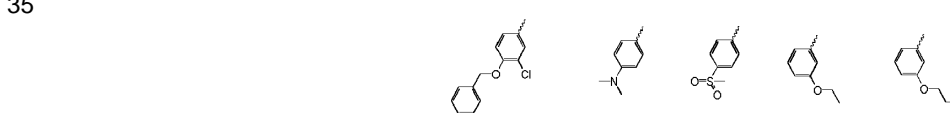
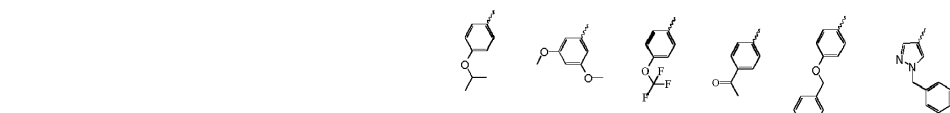
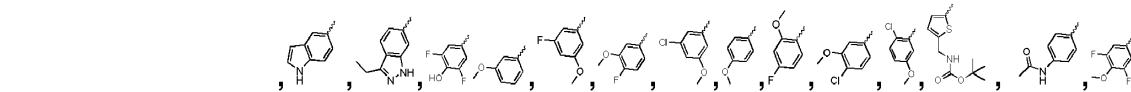
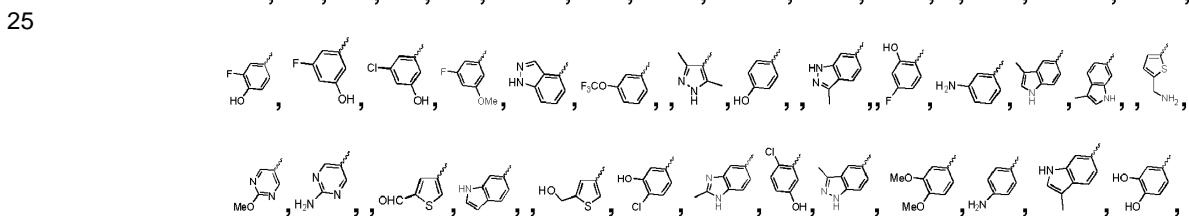
15 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde p es 1 y R<sup>5</sup> es 3-fluoro o 2-metilo.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

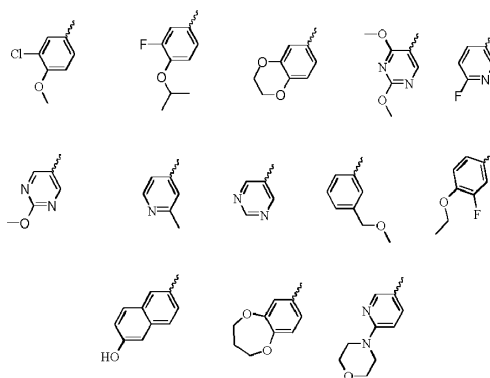
Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde R<sup>1</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

20 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde R<sup>3</sup> es:

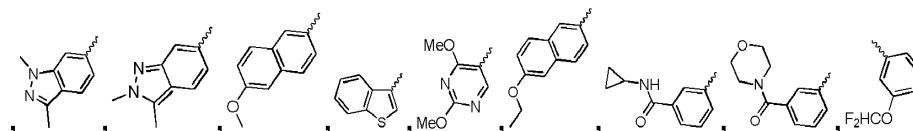


5



10

y

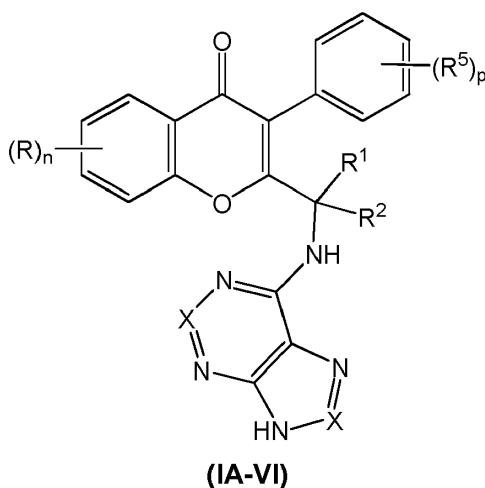


15

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde X es C-H, C-F, C-Cl, C-NH<sub>2</sub> o C-OH.

Se prefiere adicionalmente un compuesto que tiene la fórmula (IA-V) donde X es C-H.

Todavía en otra modalidad es un compuesto de fórmula (IA-VI)



20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X son como se han definido anteriormente con respecto a cualquiera de fórmula (IA-III);

25 cada aparición de R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y

p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

30

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI) donde n es 0.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI) donde n es 1 y R es halógeno (tal como flúor).

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI) donde p es 0.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-VI)** donde p es 1 y R<sup>5</sup> es 3-fluoro o 2-metilo.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-VI)** donde R<sup>1</sup> es metilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

5 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-VI)** donde R<sup>1</sup> es etilo y R<sup>2</sup> es hidrógeno.

Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-VI)** donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno.

10 Todavía en otra modalidad es un compuesto que tiene la fórmula **(IA-VI)** donde cada aparición de X se selecciona independientemente entre C-H, C-F, C-Cl, C-NH<sub>2</sub> o C-OH.

Se prefiere adicionalmente un compuesto que tiene la fórmula **(IA-VI)** donde X es C-H.

15 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los que se especifican a continuación (incluidos en la Tabla 1) y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. No se debería considerar a la presente invención como limitada a los mismos.

2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

20 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

2-((9H-Purin-6-iltio)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

25 2-[(9H-Purin-6-iltio)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

2-((4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

30 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

35 2-(1-(9H-Purin-6-iltio)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

40 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-metoxi-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

45 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-bromo-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromo-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

50 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

55 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

60 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)propil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

65 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

- 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-Amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 5 2-(1-(4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona;
- 10 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 15 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 20 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 25 2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-Amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 30 2-((4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 35 (R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 40 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 45 2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 50 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 55 2-((4-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 60 2-((4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona
- 65 2-((4-amino-3-(3-hidroxi-propil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

N-(3-(4-amino-1-((4-oxo-3-fenil-4H-cromen-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetamida;  
2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
5 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
10 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
15 2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
20 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-((4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
25 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
30 2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
35 2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
40 2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-3-prop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
45 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
50 2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
55 2-(1-(4-amino-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
60 2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
65 2-((4-amino-3-(3-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

- 2-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 5 2-(1-(4-amino-3-(1H-indol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 10 2-(1-(4-amino-3-(4-cloro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 15 2-(1-(4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 20 2-(1-(4-amino-3-(1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-Amino-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 25 *terc*-butil-(5-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofen-2-il)m etilcarbamato
- 2-(1-(4-amino-3-(5-(aminometil)tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 30 2-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 35 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetamida;
- 40 2-(1-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 45 2-(1-(4-amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona ;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 50 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 4-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofeno-2-carbaldehído ;
- 55 2-(1-(4-amino-3-(5-(hidroximetil)tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 60 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 65 2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;



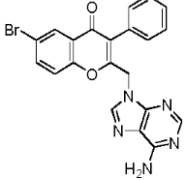
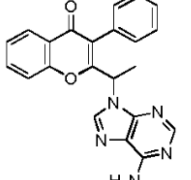
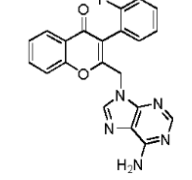
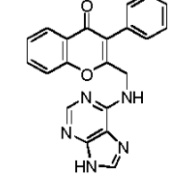
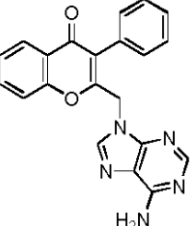
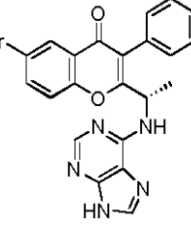
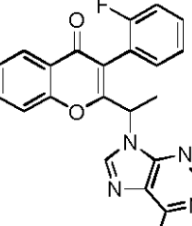
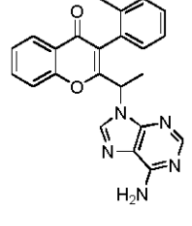
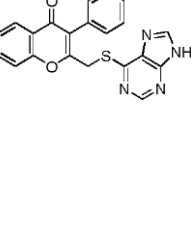
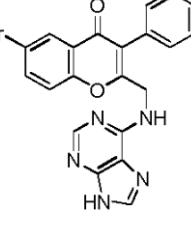
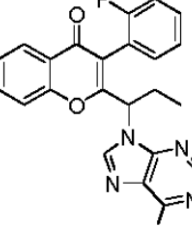
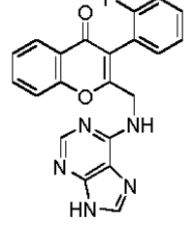
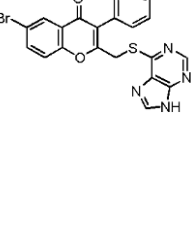
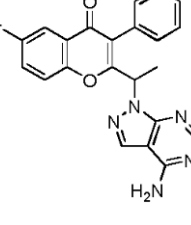
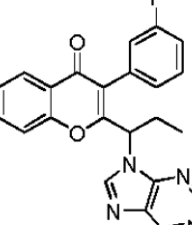
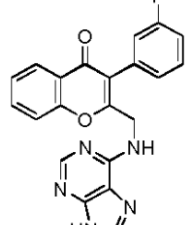
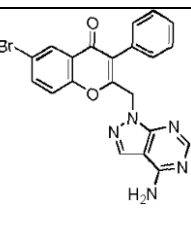
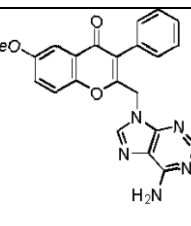
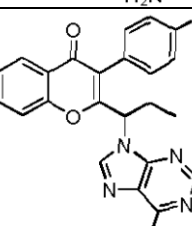
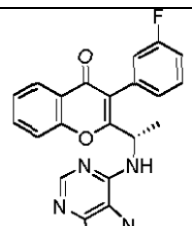
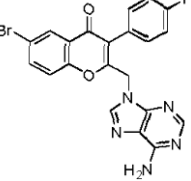
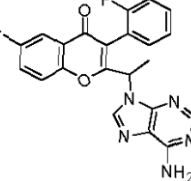
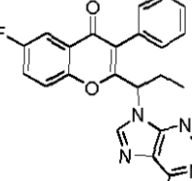
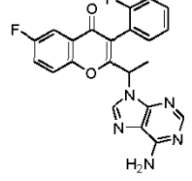
- 2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 5 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 10 2-(1-(4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 15 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- (R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 20 2-(1-(4-amino-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3,5-difluoro-4-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 25 2-((4-amino-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-((4-amino-3-(3,5-difluoro-4-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 30 (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 35 2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-metoksi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 40 2-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 45 2-(1-(4-amino-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 50 2-(1-(4-amino-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 55 2-(1-(4-amino-3-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-(benciloksi)-3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 60 2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-etoksi-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 65 2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

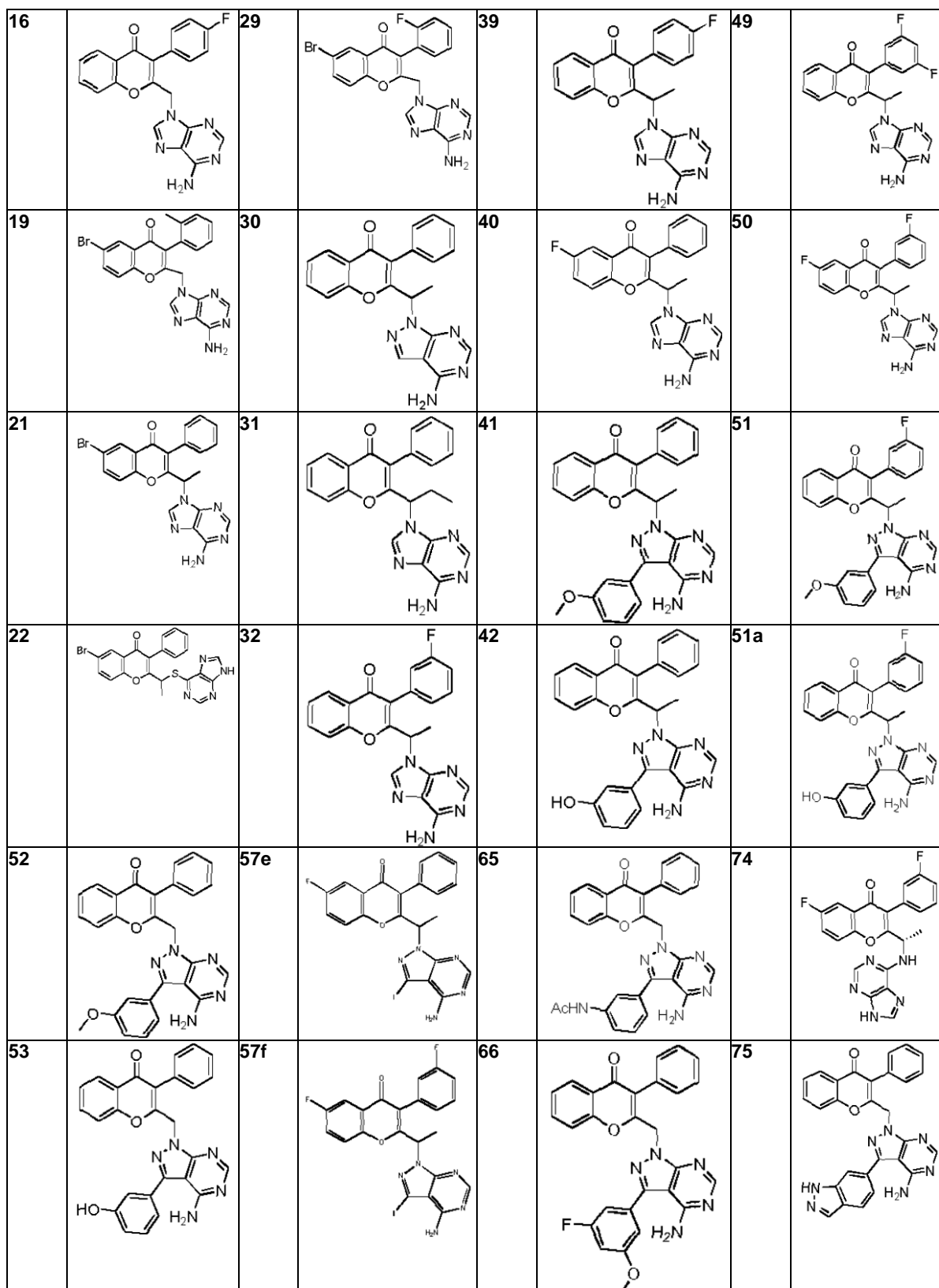
- 2-(1-(4-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(3-(4-acetilfenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 5 2-(1-(4-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 10 2-(1-(4-amino-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-etoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 15 2-(1-(4-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 20 2-(1-(4-amino-3-(3-propoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-etoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 25 2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 30 2-(1-(4-amino-3-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 35 2-(1-(4-amino-3-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 40 2-(1-(4-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- ;
- 45 2-(1-(4-amino-3-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- ;
- 2-(1-(4-amino-3-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 50 2-(1-(4-amino-3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(6-etoxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 55 3-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopropilbenzamid a;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-(morfolina-4-carbonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 60 2-(1-(4-amino-3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 5-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-2-carbaldehído;
- y
- 65 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona;

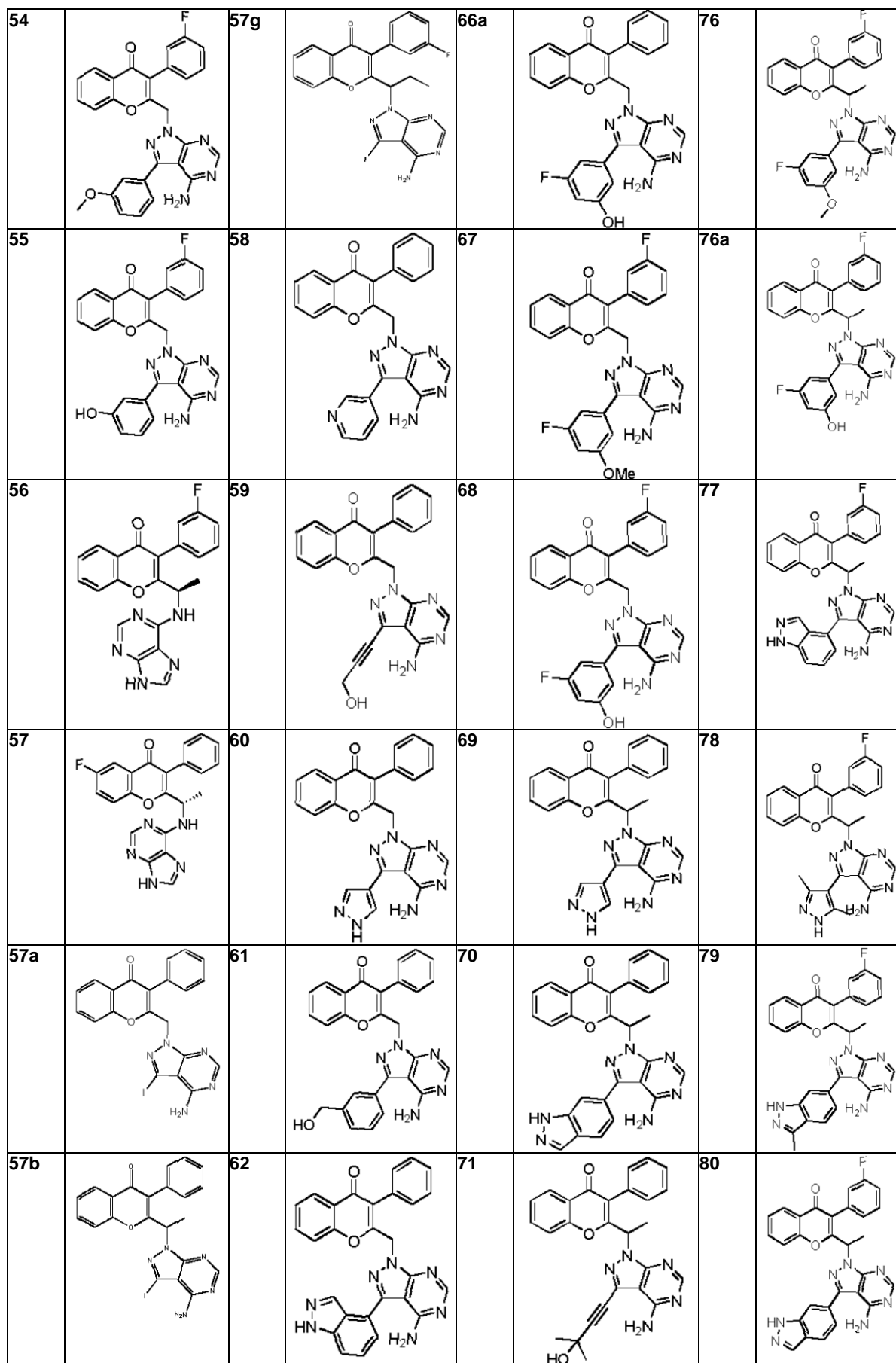
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

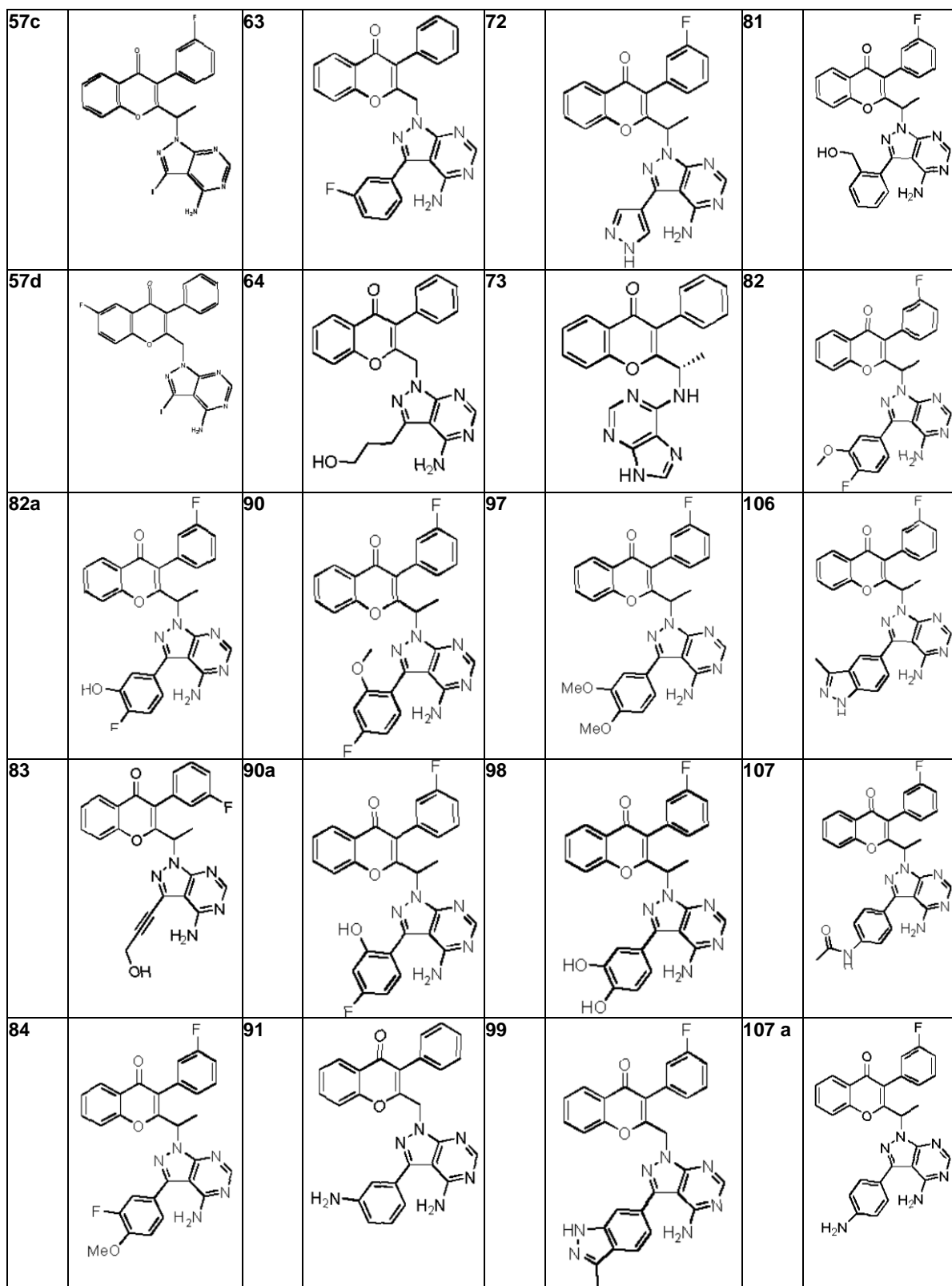
Más preferentemente, el compuesto es (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

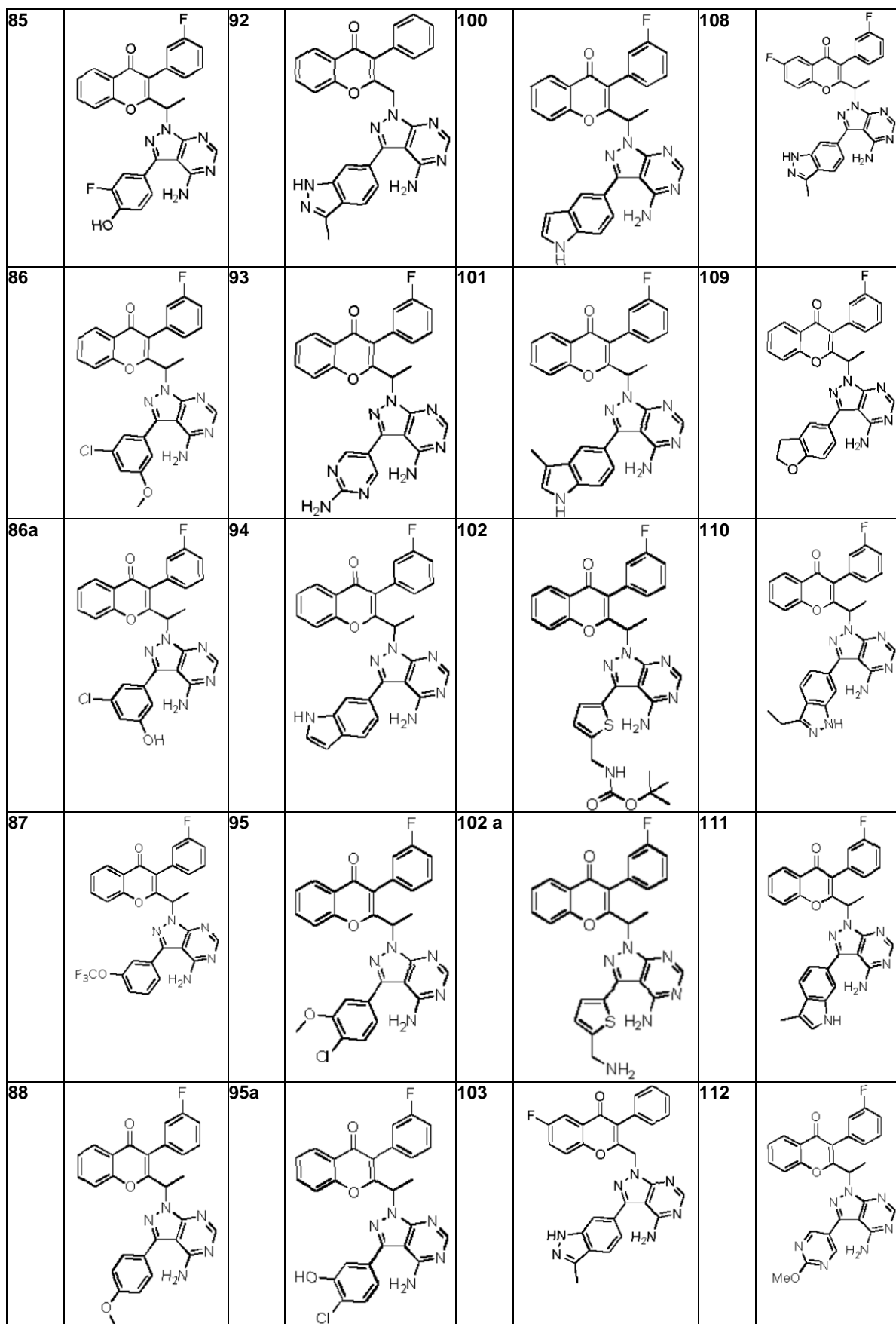
5

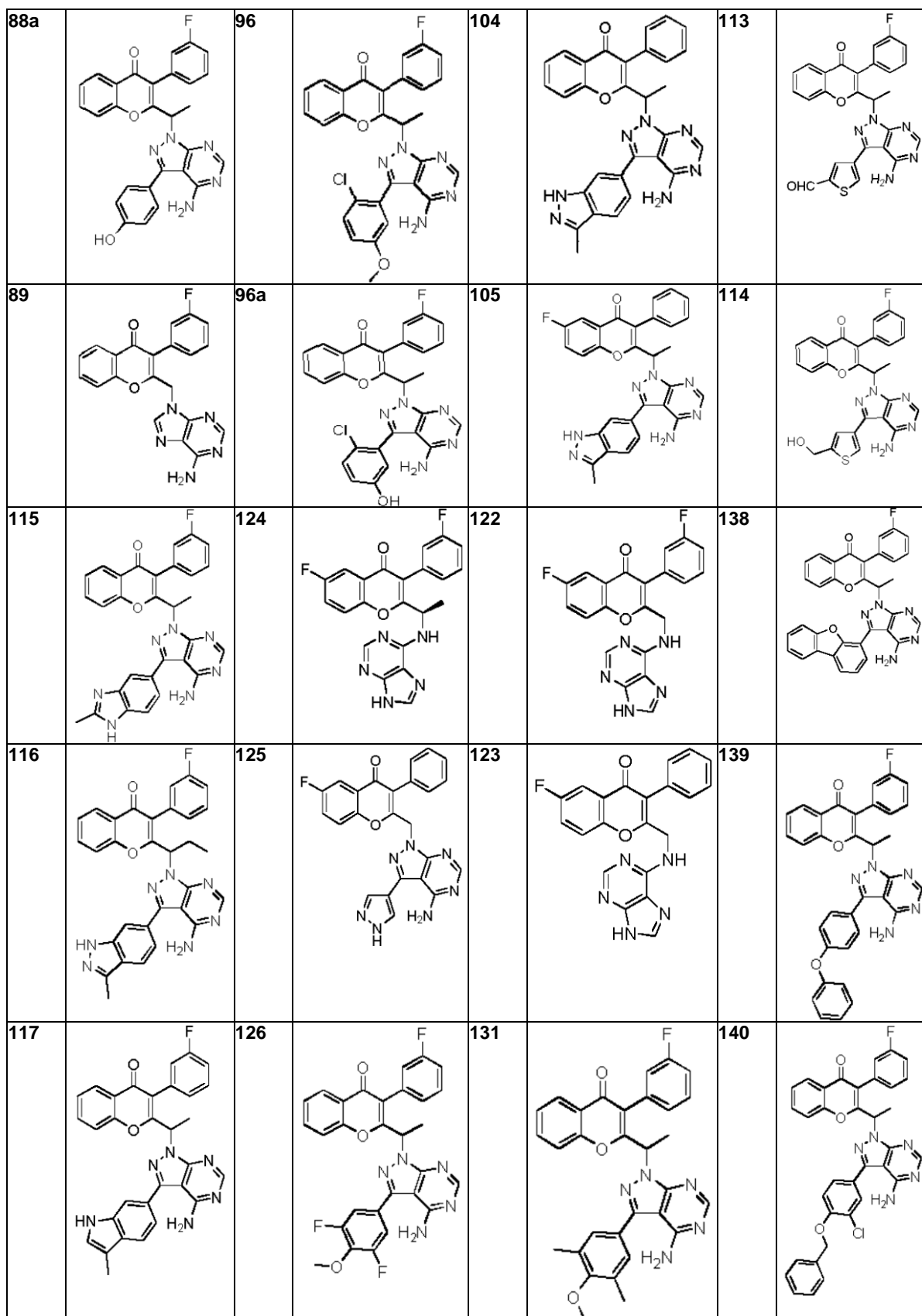
TABLA-1							
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1		23		33		43	
3		24		34		44	
11		25		35		45	
13		26		36		46	
14		27		37		47	
15		28		38		48	



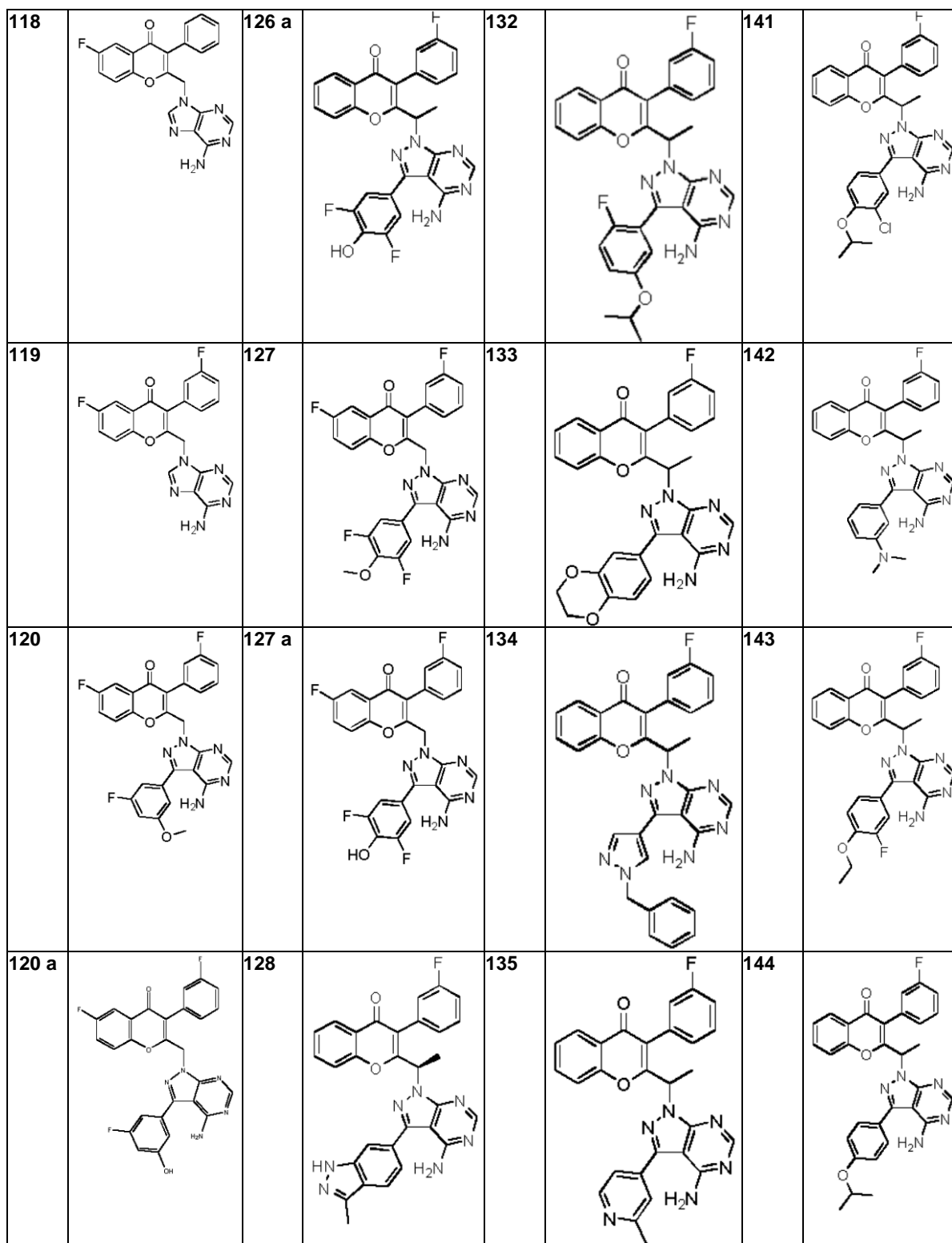


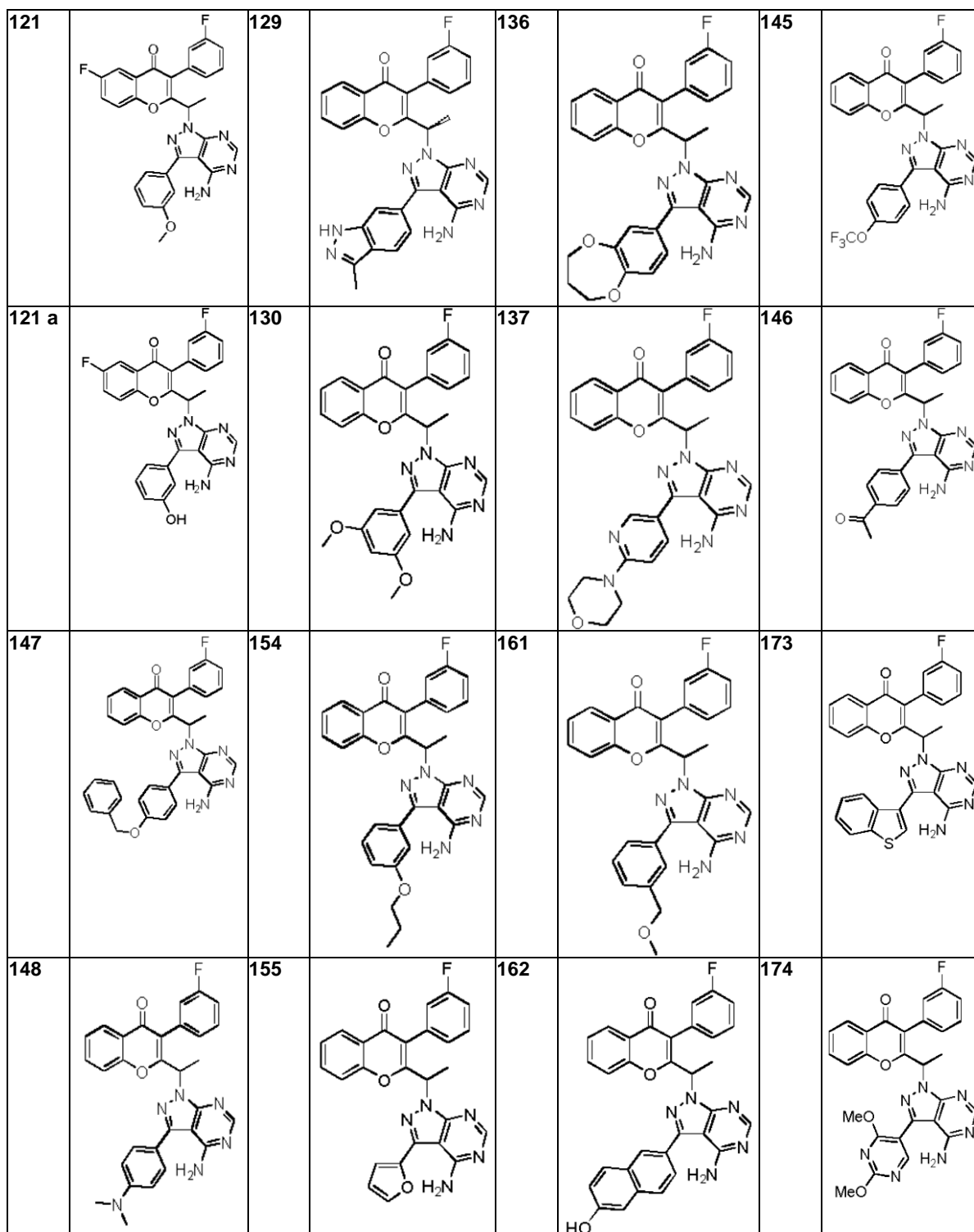


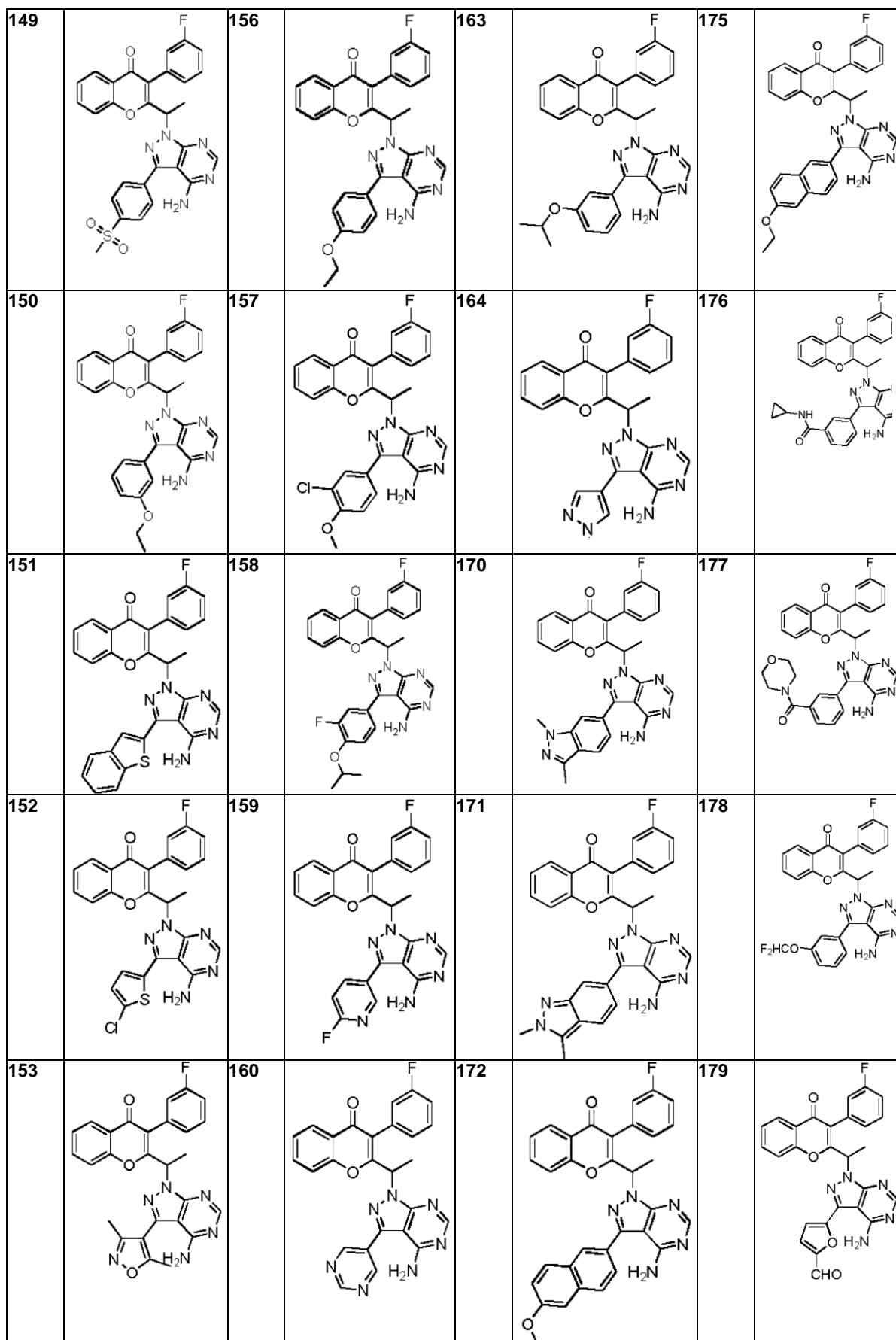












Todavía en otra realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula, **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)** como se ha definido anteriormente) para su uso en la inhibición de PI3K en un paciente mediante la administración al paciente de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)** como se ha definido anteriormente).

Todavía en otra realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula, **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)** como se ha definido anteriormente) para uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa a través de la modulación de una proteína cinasa (tal como PI3K) mediante la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento de una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención. En una realización, el compuesto de la presente invención inhibe una proteína cinasa (tal como PI3K).

Todavía en otra realización de la presente invención es un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula, **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)** como se ha definido anteriormente) para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa mediante la modulación de una proteína cinasa (tal como PI3K) administrándole a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, combinado (simultánea o consecutivamente) con al menos un otro agente anti-canceroso. En una modalidad, el compuesto de la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)** inhibe una proteína cinasa (tal como la PI3K).

Más particularmente, los compuestos de la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)** y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse para el tratamiento, prevención y/o mejora de enfermedades o trastornos de la mediados por la PI3K o proteínas cinasas relacionadas, incluyendo, pero no se limitan a, cáncer y otras enfermedades o trastornos proliferativos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una variedad de cánceres, incluyendo, pero no se limitan a, los siguientes:

- carcinoma, incluyendo de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón microcítico, de esófago, vesícula biliar, ovario, páncreas, estómago, cuello de útero, tiroides, próstata y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas;
- tumores hematopoyéticos de linaje linfóide, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt;
- tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;
- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi.

Debido al papel clave de las proteínas cinasas en la regulación de la proliferación celular en general, los inhibidores de la proteína cinasa de la presente invención podrían actuar como agentes citostáticos reversibles que pueden ser útiles en el tratamiento de cualquier proceso de enfermedad que se caracteriza por una proliferación celular anormal, por ej., hiperplasia prostática benigna, poliosis adenomatosis familiar, neurofibromatosis, aterosclerosis, fibrosis pulmonar, artritis, psoriasis, glomerulonefritis, restenosis después de angioplastia o cirugía vascular, formación de cicatriz hipertrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, rechazo a trasplante, choque endotóxico e infecciones fúngicas.

Los compuestos de la presente invención, como moduladores de la apoptosis, son útiles en el tratamiento de cáncer (incluyendo, pero no se limitan a, aquellos tipos mencionados anteriormente en el presente documento), infecciones virales (incluyendo, pero no se limitan a, herpesvirus, poxvirus, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo, pero no se limitan a, lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, demencia relacionada con el SIDA, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinosis pigmentaria, atrofia muscular espinal y degeneración del cerebelo), síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, lesión isquémica asociada con infartos del miocardio, apoplejía y lesión por reperfusión, arritmia, aterosclerosis, enfermedades hepáticas relacionadas con el alcohol o inducidas por

toxinas, enfermedades hematológicas (incluyendo, pero no se limitan a, anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo, pero no se limitan a, osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

5 Los compuestos de la presente invención pueden modular el nivel de la síntesis del ARN y ADN celular. Por lo tanto, estos agentes son útiles en el tratamiento de infecciones virales (incluyendo, pero no se limitan a, VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

10 Los compuestos de la presente invención son útiles en la quimioprevención del cáncer. La quimioprevención se define como la inhibición del desarrollo de cáncer invasivo mediante el bloqueo del evento mutagénico inicial o mediante el bloqueo del avance de células premalignas que ya han sufrido una detención o la inhibición de la recaída de tumores. Los compuestos también son útiles en la inhibición de angiogénesis y metástasis tumoral. Una modalidad de la invención son los compuestos de la invención para su uso en un método para inhibir la angiogénesis o metástasis tumoral en un paciente que lo necesita administrándole una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

20 Otra modalidad de la presente invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con el sistema inmunitario (por ej., una enfermedad autoinmunitaria), una enfermedad o trastorno que implica inflamación (por ej., asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, glomerulonefritis, enfermedades neuroinflamatorias, esclerosis múltiple, uveítis y trastornos del sistema inmunitario), cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepáticos, una enfermedad o trastorno renal. El uso incluye administrar una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

25 Los ejemplos de trastornos inmunitarios incluyen, psoriasis, artritis reumatoide, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal, dermatitis, osteoartritis, asma, enfermedad inflamatoria muscular, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, escleroderma, osteoporosis, eczema, rechazo de injerto de trasplante alogénico o xenogénico (de órgano, médula ósea, células madre y otras células y tejidos), enfermedad de injerto versus huésped, lupus eritematoso, enfermedad inflamatoria, diabetes tipo I, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, síndrome de Sjogren, tiroiditis (por ej., tiroiditis de Hashimoto y autoinmunitaria), miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, esclerosis múltiple, fibrosis quística, hepatitis recidivante crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica y dermatitis atópica.

35 En una modalidad, los compuestos descritos en el presente documento se usan como inmunodepresores para prevenir los rechazos de injerto de trasplante, rechazo de trasplante alogénico o xenogénico (de órganos, médula ósea, células madre, otras células y tejidos) y/o enfermedad de injerto contra huésped. En otras modalidades, los rechazos de injerto de trasplante son el resultado de trasplantes de tejido u órganos. En modalidades adicionales, la enfermedad de injerto contra huésped es el resultado de trasplantes de médula ósea o células madre. Una modalidad son los compuestos de la invención para su uso en un método para prevenir o disminuir el riesgo de rechazo de injerto de trasplante, rechazo de trasplante alogénico o xenogénico (de órganos, médula ósea, células madre, otras células y tejidos) o enfermedad de injerto contra huésped, administrando una cantidad eficaz de uno o más compuestos de la presente invención.

45 Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación (administrado junto o consecutivamente) con tratamientos anticancerosos conocidos tales como terapia de radiación o con agentes citoestáticos o citotóxicos o anticancerosos, tales como por ejemplo, pero no se limitan a, agentes de interacción de ADN, tales como cisplatino o doxorubicina, inhibidores de la topoisomerasa II, tal como etopósido; inhibidores de la topoisomerasa I tales como CPT-11 o topotecano, agentes de interacción de tubulina, tales como paclitaxel, docetaxel o las epotilonas (por ejemplo, ixabepilona), ya sea de origen natural o sintético; agentes hormonales, tales como tamoxifeno; inhibidores de la timidilato sintasa, tal como 5-fluorouracilo y antimetabolitos, tales como metotrexato, otros inhibidores de tirosina cinasa tales como Iressa y OSI-774; inhibidores de angiogénesis, inhibidores de EGF; inhibidores de VEGF; inhibidores de CDK; inhibidores de SRC; inhibidores de c-kit; inhibidores de Her1/2 y anticuerpos monoclonales dirigidos contra los receptores del factor de crecimiento tales como erbitux (EGF) y herceptina (Her2) y también otros moduladores de las proteínas cinasas.

Los compuestos de la presente invención también son útiles combinados (administrados juntos o consecutivamente) con uno o más fármacos antiinflamatorios esteroideos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) o derivados antiinflamatorios selectivos inmunitarios (ImSAID).

60 La invención proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención (tal como un compuesto que tiene la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)**) junto con un portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede comprender además uno o más de los ingredientes activos identificados anteriormente, tal como otros agentes anti-cancerosos. En una modalidad, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la fórmula **(IA-I)**, **(IA-II)**, **(IA-III)**, **(IA-IV)**, **(IA-V)** o **(IA-VI)**.

Todavía en otra modalidad se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de leucemia en un paciente que lo necesita administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son eficaces para tratar la leucemia linfocítica crónica (CLL), el linfoma no Hodgkin (NHL), la leucemia mieloide aguda (AML), el mieloma múltiple (MM), el linfoma linfocítico pequeño (SLL) y el linfoma no Hodgkin indolente (I-NHL).

Todavía en otra modalidad se refiere a los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de rinitis alérgica en un paciente que lo necesita administrándole una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

### Descripción detallada

Como se usa en el presente documento, se emplearán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Además, muchos de los grupos definidos en el presente documento pueden estar opcionalmente sustituidos. El listado de sustituyentes en la definición es a modo de ejemplo y no debe considerarse taxativo de los sustituyentes definidos en otra parte de la memoria descriptiva.

El término "alquilo" se refiere a un radical de cadena de hidrocarburo recta o ramificada que consiste únicamente en átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene ninguna insaturación, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace simple, por ej., metilo, etilo, n-propilo, 1-metiletilo (isopropilo), n-butilo, n-pentilo y 1,1-dimetiletilo (t-butilo). La expresión "alquilo (C<sub>1-6</sub>)" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo alifático que contiene un enlace doble carbono-carbono y que puede ser una cadena recta o ramificada que tiene alrededor de 2 a alrededor de 10 átomos de carbono, por ej., etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo (alilo), iso-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo y 2-butenilo. La expresión "alqueno (C<sub>2-6</sub>)" se refiere a un grupo alqueno como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena recta o ramificada que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono y que tiene entre 2 hasta 12 átomos de carbono (con radicales que tienen entre 2 a 10 átomos de carbono que actualmente se prefieren) por ej., etinilo, propinilo y butinilo. La expresión "alquino (C<sub>2-6</sub>)" se refiere a un grupo alquino como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

El término "alcoxi" denota un grupo alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo tal como se define anteriormente unido al resto de la molécula a través de un enlace de oxígeno. La expresión "alcoxi sustituido" se refiere a un grupo alcoxi donde el constituyente alquilo es sustituido, es decir, -O-(alquilo sustituido) donde la expresión "alquilo sustituido" es el mismo que se definió anteriormente para "alquilo". Por ejemplo, "alcoxi" se refiere al grupo -O-alquilo, incluyendo de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración recta, ramificada o cíclica y combinaciones de las mismas unida a la estructura principal a través de oxígeno. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropoxi y ciclohexiloxi.

El término "cicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o multicíclico no aromático de alrededor de 3 a 12 átomos de carbono tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo multicíclicos incluyen grupos perhidronaftilo, adamantilo y norbornilo, grupos cíclicos puenteados y grupos espirobicíclicos, por ej., espiro(4,4)non-2-ilo. La expresión "cicloalquilo (C<sub>3-8</sub>)" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 8 átomos de carbono.

El término "cicloalquilalquilo" se refiere a un radical que contiene un anillo cíclico que contiene entre alrededor de 3 a 8 átomos de carbono directamente unidos a un grupo alquilo que después se encuentran unidos a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y ciclopentiletilo.

El término "cicloalqueno" se refiere a radicales que contienen un anillo cíclico que contienen entre alrededor de 3 a 8 átomos de carbono con al menos un enlace doble carbono-carbono tal como ciclopropenilo, ciclobutenilo y ciclopentenilo. El término "cicloalquenalquilo" se refiere a un grupo cicloalqueno directamente unido a un grupo alquilo que después se unen a la estructura principal en cualquier carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable.

El término "arilo" se refiere a radicales aromáticos que tienen entre 6 a 20 átomos de carbono tales como fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo y bifenilo.

El término "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ej., -CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> y -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>.

La expresión "anillo heterocíclico" se refiere a un radical de anillo de 3 a 15 miembros no aromático que consiste en átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, fósforo, oxígeno y azufre. Para fines de la presente invención, el radical de anillo heterocíclico puede ser un sistema de anillos mono-, bi-, tri- o tetracíclico, que puede incluir sistemas de anillos fusionados, puenteados o espiro, y los átomos de nitrógeno, fósforo, carbono, oxígeno o azufre en el radical de anillo heterocíclico pueden oxidarse opcionalmente hasta varios estados de oxidación. Además, el átomo de nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente. El radical de anillo heterocíclico puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico como se definió anteriormente. El radical de anillo heterociclilo puede unirse a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable.

El término "heterociclilalquilo" se refiere a un radical de anillo heterocíclico, como se definió anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo. El radical heterociclilalquilo puede estar unido a la estructura principal en un átomo de carbono del grupo alquilo que da como resultado la creación de una estructura estable. Los ejemplos de dichos radicales heterociclilalquilo incluyen, pero no se limitan a, dioxolanilo, tienilo[1,3]ditanilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahidrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un anillo aromático de 5 a 14 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o más heteroátomos como átomos del anillo, seleccionados de N, O y S. El heteroarilo puede ser un sistema de anillos mono-, bi- o tricíclico. Los ejemplos de dichos radicales de "anillo heterocíclico" o "heteroarilo" incluyen, pero no se limitan a, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirrolilo, furanilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, carbazolilo, quinolilo, isoquinolilo, azetidino, acridinilo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzofuranilo, carbazolilo, cinnolinilo, dioxolanilo, indolizino, naftiridinilo, perhidroazepino, fenazino, fenotiazino, fenoxazino, ftalazino, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazoilo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepino, azepino, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazino, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isoindolilo, indolinilo, isoindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisoindolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotieno, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, dioxafofolanilo, oxadiazolilo, cromanilo y isocromanilo. El radical de anillo heteroarilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado la creación de una estructura estable. La expresión "heteroarilo sustituido" también incluye sistemas de anillos sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-) tales como N-óxidos de piridinilo.

El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical de anillo heteroarilo, como se definió anteriormente, unido directamente a un grupo alquilo. El radical heteroarilalquilo puede estar unido a la estructura principal en cualquier átomo de carbono del grupo alquilo que dé como resultado la creación de una estructura estable.

La expresión "anillo cíclico" se refiere a un anillo cíclico que contiene de 3 a 10 átomos de carbono.

El término "sustituido", a menos que se especifique lo contrario, se refiere a la sustitución con cualquiera o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)R<sup>x</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup> y -ONO<sub>2</sub>, donde R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> en cada uno de los grupos que preceden pueden ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, amido sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir o anillo heterociclilalquilo sustituido, o dos cualquiera de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> pueden unirse para formar un anillo de 3 a 10 miembros, saturado o no saturado, sustituido o sin sustituir el cual puede incluir opcionalmente heteroátomos los cuales pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR<sup>x</sup> (por ej., R<sup>x</sup> puede ser hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub>) o S. Las sustituciones o combinaciones de sustituyentes previstas por la presente invención son preferentemente las que dan como resultado la formación de un compuesto estable o químicamente viable. El término estable como se usa en el

presente documento se refiere a los compuestos o la estructura que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y preferentemente su recuperación, purificación e incorporación a una composición farmacéutica. Los sustituyentes de los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden sustituirse adicionalmente. Por ejemplo, cuando el sustituyente en el "alquilo sustituido" es "arilo sustituido", el sustituyente en el "arilo sustituido" no puede ser "alqueno sustituido".

El término "halo", "haluro" o, de manera alternativa, "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. Los términos "haloalquilo", "haloalqueno", "haloalquino" y "haloalcoxi" incluyen estructuras de alquilo, alqueno, alquino y alcoxi que se sustituyen con uno o más grupos halo o con combinaciones de los mismos. Por ejemplo, los términos "fluoroalquilo" y "fluoroalcoxi" incluyen grupos haloalquilo y haloalcoxi, respectivamente, en los cuales el halo es flúor.

La expresión "grupo protector" o "PG" se refiere a un sustituyente que se emplea para bloquear o proteger una funcionalidad en particular. Otros grupos funcionales en el compuesto pueden permanecer reactivos. Por ejemplo, un "grupo protector de amino" es un sustituyente unido a un grupo amino que bloquea o protege la funcionalidad del amino en el compuesto. Los grupos protectores de amino adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo, trifluoroacetilo, *tert*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno carbonilo (Fmoc). De manera similar, un "grupo protector de hidroxilo" hace referencia a un sustituyente de un grupo hidroxilo que bloquea o protege la funcionalidad del hidroxilo. Los grupos protectores de hidroxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetilo y sililo. Un "grupo protector de carboxilo" hace referencia a un sustituyente del grupo carboxilo que bloquea o protege la funcionalidad del carboxilo. Los grupos protectores de carboxilo adecuados incluyen, pero no se limitan a,  $-CH_2CH_2SO_2Ph$ , cianoetilo, 2-(trimetilsilil)etilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo, 2-(*p*-toluenosulfonil)etilo, 2-(*p*-nitrofenilsulfenil)etilo, 2-(difenilfosfino)-etilo y nitroetilo. Para encontrar una descripción general de grupos protectores y su uso, véase T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Nueva York, 1991.

Determinados compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros asimétricos y pueden, por lo tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas que pueden definirse, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S). Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos pretenden incluir todos los isómeros posibles, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Por ejemplo, los ejemplos no taxativos de mezclas intermedias incluyen una mezcla de isómeros en una relación de 10:90, 13:87, 17:83, 20:80 o 22:78. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y, a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan tanto el isómero geométrico E como el Z.

El término "tautómeros" se refiere a compuestos que se caracterizan por una interconversión relativamente sencilla de formas isoméricas en equilibrio. Se pretende que estos isómeros estén comprendidos por la presente invención. Los "tautómeros" son isómeros estructuralmente definidos que se interconvierten mediante tautomerización. La "tautomerización" es una forma de isomerización e incluye tautomerización prototrópica o por desplazamiento de protones, la cual se considera un subgrupo de la química ácido-base. La "tautomerización prototrópica" o "tautomerización por desplazamiento de protones" involucra la migración de un protón acompañada por cambios en el orden de enlace, a menudo el intercambio de un enlace simple con un enlace doble adyacente. Donde la tautomerización es posible (por ej. en una solución), puede alcanzarse un equilibrio químico de tautómeros. Un ejemplo de tautomerización es la tautomerización ceto-enol. Un ejemplo específico de tautomerización ceto-enol es la interconversión de los isómeros pentano-2,4-diona y 4-hidroxipent-3-en-2-ona. Otro ejemplo de tautomerización es la tautomerización fenol-ceto. Un ejemplo específico de tautomerización fenol-ceto es la interconversión de los tautómeros piridin-4-ol y piridin-4 (1H)-ona.

Un "grupo o átomo saliente" es cualquier grupo o átomo que, en las condiciones de reacción, se escindirá del material de partida promoviendo, por lo tanto, una reacción en un sitio especificado. Los ejemplos adecuados de dichos grupos, a menos que se especifique lo contrario, son átomos de halógeno y grupos mesiloxi, *p*-nitrobencensulfonilo y tosilo.

Además la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos, por ejemplo, el remplazo de hidrógeno con deuterio o tritio o el remplazo de carbono con carbono enriquecido con  $^{13}C$ - o  $^{14}C$ -.

Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones poco naturales de isótopos atómicos en uno o más átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3H$ ), yodo-125 ( $^{125}I$ ) o carbono-14 ( $^{14}C$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, están comprendidos dentro del alcance de la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables que forman parte de la presente invención incluyen sales derivadas de bases inorgánicas tales como Li, Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn y Mn; sales de bases orgánicas tales como



5 N,N'-diacetilenediamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, dicitlohexilamina, metformina, bencilamina, trialquilamina y tiamina; bases quirales tales como alquilfenilamina, glicinol y fenilglicinol; sales de aminoácidos naturales tales como glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, norleucina, tirosina, cistina, cisteína, metionina, prolina, hidroxiprolina, histidina, omitina, lisina, arginina y serina; sales de amonio cuaternario de los compuestos de la invención con haluros de alquilo, sulfatos de alquilo tales como MeI y (Me)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; aminoácidos no naturales tales como D-isómeros o aminoácidos sustituidos; guanidina; y guanidina sustituida donde los sustituyentes se seleccionan de nitro, amino, alquilo, alquenilo, alquinilo, amonio o sales de amonio sustituidas y sales de amonio. Las sales pueden incluir sales de adición de ácidos cuando sea necesario, las cuales son sulfatos, nitratos, fosfatos, percloratos, boratos, hidroháluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

15 Cuando se utilizan intervalos para propiedades físicas en el presente documento, tales como el peso molecular o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y sub-combinaciones de los intervalos y modalidades específicas de las mismas. La expresión "alrededor de" en referencia a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico al que se hace referencia es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro de un error experimental estadístico) y por lo tanto el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre 1 % y 15 % del número o intervalo numérico establecido. La expresión "que comprende" (y términos relacionados tales como "comprender" o "comprende" o "que tiene" o "que incluye") incluye aquellas modalidades, por ejemplo, una modalidad de cualquier composición de materia, composición, método o proceso o similar, que "consiste en" o "consiste esencialmente de" las características descritas.

25 Las siguientes abreviaciones y términos tienen los significados que se indican a lo largo de la presente: PI3-K = Fosfoinositida 3-cinasa; PI = fosfatidilinositol; PDK = cinasa dependiente de fosfoinositida; ADN-PK = proteína cinasa dependiente del ácido desoxirribonucleico; PTEN = fosfatasa y el homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10; PIKK = cinasa similar a la fosfoinositida cinasa; SIDA = síndrome de inmunodeficiencia adquirida; VIH= virus de inmunodeficiencia humana; MeI = Yoduro de metilo; POCl<sub>3</sub> = oxiclóruo de fósforo; KCNS = isotiocianato de potasio; TLC = cromatografía de capa fina; MeOH = metanol y CHCl<sub>3</sub> = cloroformo.

30 Las abreviaturas usadas en el presente documento tienen su significado convencional dentro de la técnica química y biológica.

35 La expresión "proliferación celular" se refiere a un fenómeno mediante el cual la cantidad de células ha cambiado como resultado de una división. Este término también comprende el crecimiento celular mediante el cual la morfología celular ha cambiado (por ej., aumentado su tamaño) de forma coherente con una señal proliferativa.

40 La expresión "co-administración", "administrado en combinación con" y sus equivalentes gramaticales, como se usan en el presente documento, comprenden la administración de dos o más agentes a un animal de forma tal que ambos agentes y/o sus metabolitos se encuentren presentes en el animal al mismo tiempo. La co-administración incluye la administración simultánea en composiciones separadas, la administración en momentos diferentes en composiciones separadas o la administración en una composición en la cual se encuentren presentes ambos agentes.

45 La expresión "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto descrito en el presente documento que es suficiente para llevar a cabo la aplicación deseada incluyendo, pero no se limitan a, tratamiento de enfermedades, como se define a continuación. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la aplicación deseada (in vitro o in vivo) o el sujeto y la enfermedad que se está tratando, por ej., el peso y edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, la forma de administración y similares, los cuales pueden ser determinados fácilmente por un experto en la materia. El término también puede aplicarse a una dosis que inducirá una respuesta particular en las células diana, por ej. la reducción de la adhesión plaquetaria y/o migración celular. La dosis específica variará según los compuestos particulares elegidos, el régimen de dosificación a seguir, si se administra combinado con otros compuestos o no, el momento de la administración, el tejido al que se administra y el sistema de administración físico en el cual es transportado.

55 Como se usa en el presente documento, "tratamiento", "tratar" o "mejorar" se usan de manera intercambiable. Estos términos se refieren a un enfoque para obtener resultados beneficiosos o deseados incluyendo, pero no se limitan a, beneficio terapéutico y/o beneficio profiláctico. Por beneficio terapéutico se quiere decir la erradicación o mejora del trastorno subyacente que se está tratando. También se logra un beneficio terapéutico con la erradicación o mejora de uno o más de los síntomas fisiológicos asociados con el trastorno subyacente de tal forma que se observa una mejora en el paciente, sin perjuicio de que el paciente pueda seguir estando afligido por el trastorno subyacente. Para el beneficio profiláctico, las composiciones pueden administrarse a un paciente con riesgo de desarrollar una enfermedad particular o a un paciente que refiere uno o más de los síntomas fisiológicos de una enfermedad, aunque puede que no se haya hecho un diagnóstico de esta enfermedad.

65 Un "efecto terapéutico", como dicho término se usa en el presente documento, comprende un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico como se describió anteriormente. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar el comienzo de síntomas de una enfermedad o afección,

enlentecer, detener o revertir la evolución de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

El término "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un ser humano. Los métodos descritos en el presente documento pueden ser útiles tanto en medicamentos para humanos como en aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el paciente es un mamífero y en algunas modalidades, el paciente es un ser humano.

"Terapia de radiación" significa exponer un paciente, usando métodos y composiciones de rutina conocidos por el médico tratante, a emisores de radiación tales como radionúclidos emisores de partícula alfa (por ej., radionúclidos de actinio y torio), emisores de radiación de baja transferencia lineal de energía (LET) (es decir, emisores beta), emisores de electrones de conversión (por ej., estronio-89 y samario-153-EDTMP) o radiación de alta energía incluyendo, pero no se limitan a, rayos x, rayos gamma y neutrones.

La "transducción de señal" es un proceso durante el cual se transmiten señales estimulantes o inhibitorias hacia y dentro de una célula para provocar una respuesta intracelular. Un modulador de una vía de señal de transducción se refiere a un compuesto que modula la actividad de una o más proteínas celulares mapeadas para la misma vía de señal de transducción específica. Un modulador puede aumentar (agonista) o suprimir (antagonista) la actividad de una molécula de señalización.

La expresión "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" como se aplica a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad de un agente de reducir selectivamente la actividad de señalización diana comparado con la actividad de señalización no diana, mediante interacción directa o indirecta con la diana.

La expresión "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye, pero no se limitan a, cualquier disolvente, medio de dispersión, recubrimientos, agentes antibacteriales y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, uno o más diluyentes, rellenos, sales, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saborizantes, portadores, excipientes, amortiguadores, estabilizantes, solubilizantes adecuados y combinaciones de los mismos. Salvo en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas de la invención. También se pueden incorporar ingredientes activos complementarios en las composiciones.

En algunas modalidades, uno o más compuestos sujeto se unen específicamente a la cinasa PI3 o a una proteína cinasa seleccionada del grupo que consiste en mTor, proteína cinasa dependiente de ADN (número de acceso a la proteína Pubmed (PPAN) AAA79184), tirosina cinasa Abl (CAA52387), Bcr-Abl, cinasa de célula hemopoyética (PPAN CAI19695), Src (PPAN CAA24495), receptor 2 del factor del crecimiento endotelial vascular (PPAN ABB 82619), receptor del factor del crecimiento epidérmico (PPAN AG43241), receptor B4 de EPH (PPAN EAL23820), receptor del factor de célula madre (PPAN AAF22141), receptor TIE-2 de la tirosina-proteína cinasa (PPAN Q02858), tirosina cinasa 3 relacionada con fms (PPAN NP\_004110), receptor alfa del factor del crecimiento derivado de plaquetas (PPAN NP\_990080), RET (PPAN CAA73131) y cualesquiera otras proteínas cinasas relacionadas, así como cualquier mutante funcional de las mismas.

En algunas modalidades, la CI<sub>50</sub> de un compuesto sujeto para pi 10 $\alpha$ , pi 10 $\beta$ , pi 10 $\gamma$  o pi 10 $\delta$  es menor a alrededor de 1  $\mu$ M, menor a alrededor de 100 nM, menor a alrededor de 50 nM, menor a alrededor de 10 nM, menor a 1 nM o aun menor a alrededor de 0,5 nM. En algunas modalidades, la CI<sub>50</sub> de un compuesto sujeto para mTor es menor a alrededor de 1  $\mu$ M, menor a alrededor de 100 nM, menor a alrededor de 50 nM, menor a alrededor de 10 nM, menor a 1 nM o aun menor a alrededor de 0,5 nM. En algunas otras modalidades, uno o más compuestos sujeto exhiben especificidad de unión dual y son capaces de inhibir una cinasa PI3 (por ej., una cinasa PI3 de clase I) así como una proteína cinasa (por ej., mTor) con un valor de CI<sub>50</sub> menor a alrededor de 1  $\mu$ M, menor a alrededor de 100 nM, menor a alrededor de 50 nM, menor a alrededor de 10 nM, menor a 1 nM o aun menor a alrededor de 0,5 nM.

En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención exhiben una o más características funcionales descritas en el presente documento. Por ejemplo, uno o más de los compuestos sujeto se unen específicamente a una cinasa PI3. En algunas modalidades, la CI<sub>50</sub> de un compuesto sujeto para pi 10 $\alpha$ , pi 10 $\beta$ , pi 10 $\gamma$  o pi 10 $\delta$  es menor a alrededor de 1  $\mu$ M, menor a alrededor de 100 nM, menor a alrededor de 50 nM, menor a alrededor de 10 nM, menor a alrededor de 1 nM, menor a alrededor de 0,5 nM, menor a alrededor de 100 pM o aun menor a alrededor de 50 pM.

En algunas modalidades, uno o más de los compuestos sujeto pueden inhibir selectivamente a uno o más miembros de la fosfatidilinositol 3-cinasa (cinasa PI3) de tipo I o clase I con un valor de CI<sub>50</sub> de alrededor de 100 nM, 50 nM, 10 nM, 5 nM, 100 pM, 10 pM o 1 pM o menor según se midió en un ensayo de cinasa in vitro.

En algunas modalidades, uno o más de los compuestos sujeto pueden inhibir selectivamente a uno o dos miembros de las fosfatidilinositol 3-cinasas (cinasa PI3) de tipo I o clase I que consiste en la cinasa PI3  $\alpha$ , cinasa PI3  $\beta$ , cinasa PI3  $\gamma$  y y cinasa PI3  $\delta$ . En algunos aspectos, algunos de los compuestos sujeto inhiben selectivamente la cinasa PI3  $\delta$  en comparación con todas las otras cinasas PI3 de tipo I. En otros aspectos, algunos de los compuestos sujeto

inhiben selectivamente la cinasa PI3  $\delta$  y la cinasa PI3  $\gamma$  en comparación con el resto de las cinasas PI3 de tipo I. En aun otros aspectos, algunos de los compuestos sujeto inhiben selectivamente la cinasa PI3  $\alpha$  y la cinasa PI3  $\beta$  en comparación con el resto de las cinasas PI3 de tipo I. En aun otros aspectos, algunos de los compuestos sujeto inhiben selectivamente la cinasa PI3  $\delta$  y la cinasa PI3  $\alpha$  en comparación con el resto de las cinasas PI3 de tipo I. En

En aun otro aspecto, un inhibidor que inhibe selectivamente uno o más miembros de las cinasas PI3 tipo I o un inhibidor que inhibe selectivamente una o más vías de señalización mediadas por cinasas PI3 tipo I, alternativamente puede entenderse que se refiere a un compuesto que exhibe un 50 % de concentración inhibitoria (CI50) con respecto a una cinasa PI3 cinasa tipo I dada que es al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces, al menos 1000 veces, o menor, que la CI50 del inhibidor con respecto al resto de las otras cinasas PI3 tipo I.

Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor selectivo de la cinasa PI3  $\delta$ " se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de la isozima cinasa PI3  $\delta$  más eficazmente que de otras isozimas de la familia PI3K. Un compuesto inhibidor selectivo de la cinasa PI3  $\delta$  es por lo tanto más selectivo para la cinasa PI3  $\delta$  que los inhibidores de PI3K convencionales tales como wortmanina y LY294002, que son "inhibidores de PI3K no selectivos".

La inhibición de la cinasa PI3  $\delta$  puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de diversas afecciones, por ej., afecciones caracterizadas por una respuesta inflamatoria incluyendo, pero no se limitan a, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y enfermedades artríticas. En gran medida, la inhibición de la función de la cinasa PI3  $\delta$  no parece afectar las funciones biológicas tales como viabilidad y fertilidad.

"Respuesta inflamatoria" como se usa en el presente documento está caracterizada por enrojecimiento, calor, hinchazón y dolor (es decir, inflamación) y típicamente involucra lesión o destrucción del tejido. Una respuesta inflamatoria generalmente es una respuesta localizada, protectora, provocada por una lesión o destrucción de tejidos, que sirve para destruir, diluir o encapsular (secuestrar) tanto el agente lesionante como el tejido lesionado. Las respuestas inflamatorias están asociadas notablemente con el flujo de leucocitos y/o quimiotaxis de leucocitos (por ej., neutrófilo). Las respuestas inflamatorias pueden ser el resultado de infección con organismos patógenos y virus, medios no infecciosos tales como trauma o reperusión después de un infarto del miocardio o apoplejía, respuestas inmunitarias a antígenos externos y enfermedades autoinmunitarias. Las respuestas inflamatorias susceptibles de tratamiento con los métodos y compuestos de acuerdo con la invención comprenden condiciones asociadas con reacciones del sistema de defensa específico así como las condiciones asociadas con reacciones del sistema de defensa no específico.

Los métodos terapéuticos de la divulgación incluyen métodos para la mejora de las condiciones asociadas con la activación de células inflamatorias. La "activación de células inflamatorias" se refiere a la inducción mediante un estímulo (incluyendo, pero no se limitan a, citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo, pero no se limitan a, citocinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoides o aminos vasoactivas) o expresión de superficie celular de mediadores nuevos o mayor cantidad de los mismos (incluyendo, pero no se limitan a, antígenos de mayor histocompatibilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo, pero no se limitan a, monocitos, macrófagos, linfocitos T, linfocitos B, granulocitos (leucocitos polimorfonucleares, incluyendo neutrófilos, basófilos y eosinófilos), mastocitos, células dendríticas, células de Langerhans y células endoteliales). Los expertos en la materia comprenderán que la activación de uno o una combinación de estos fenotipos en estas células pueden contribuir a la iniciación, perpetuación o exacerbación de una afección inflamatoria.

"Enfermedad autoinmunitaria" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier grupo de trastornos en los cuales la lesión del tejido se encuentra asociada con las respuestas humorales o mediadas por células a los propios constituyentes del cuerpo. "Rechazo de transplante" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier respuesta inmunitaria dirigida contra el tejido injertado (incluyendo órganos o células (por ej., médula ósea), caracterizados por la pérdida de una función de los tejidos injertados y los que los rodean, dolor, hinchazón, leucocitosis y trombocitopenia). "Enfermedad alérgica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier síntoma, daño a tejido o pérdida de función del tejido que resulta de una alergia. "Enfermedad artrítica" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier enfermedad que se caracteriza por lesiones inflamatorias de las articulaciones atribuibles a una variedad de etiologías. "Dermatitis" como se usa en el presente documento se refiere a cualquiera de una gran familia de enfermedades de la piel que se caracterizan por la inflamación de la piel atribuible a una variedad de etiologías.

Como se describió anteriormente, la expresión "inhibidor selectivo de la cinasa PI3 δ" se refiere generalmente a un compuesto que inhibe la actividad de la isozima cinasa PI3 δ más eficazmente que de otras isozimas de la familia PI3K. Las eficacias relativas de los compuestos como inhibidores de una actividad enzimática (u otra actividad biológica) pueden establecerse determinando las concentraciones a las cuales cada compuesto inhibe la actividad a una medida predefinida y después comparando los resultados. Típicamente, la determinación preferida es la concentración que inhibe el 50 % de la actividad en un ensayo bioquímico, es decir, el 50 % de la concentración inhibitoria o "CI50". La determinación de la CI50 puede lograrse usando técnicas convencionales conocidas en la técnica. En general, una CI50 puede determinarse midiendo la actividad de una enzima dada en presencia de un intervalo de concentraciones del inhibidor estudiado. Después los valores obtenidos experimentalmente de actividad enzimática se comparan con las concentraciones de inhibidor utilizadas. La concentración del inhibidor que muestra un 50 % de actividad enzimática (en comparación con la actividad en ausencia de cualquier inhibidor) se toma como el valor de la CI50. De manera análoga, pueden definirse otras concentraciones inhibitorias a través de determinaciones apropiadas de actividad. Por ejemplo, en algunos casos puede ser deseable establecer una concentración de inhibición de un 90 %, es decir, CI90, etc.

Por consiguiente, alternativamente puede entenderse que un inhibidor selectivo de la cinasa PI3 δ refiere a un compuesto que exhibe una concentración inhibitoria de un 50 % (CI50) con respecto a la cinasa PI3 δ, que es al menos 10 veces, en otro aspecto al menos 20 veces y en otro aspecto al menos 30 veces menor que el valor de la CI50 con respecto a cualquiera de los otros miembros de la familia PI3K de clase I o todos. En una modalidad alternativa de la invención, puede entenderse que el término inhibidor selectivo de la cinasa PI3 δ se refiere a un compuesto que exhibe una CI50 con respecto a la cinasa PI3 δ que es al menos 50 veces, en otro aspecto al menos 100 veces, en un aspecto adicional al menos 200 veces y en aun otro aspecto al menos 500 veces menor que la CI50 con respecto a cualquiera de los otros miembros de la familia de PI3K clase I o todos. Un inhibidor selectivo de la cinasa PI3 δ se administra típicamente en una cantidad tal que inhibe selectivamente la actividad de la cinasa PI3 δ, como se describió anteriormente.

Los métodos de la divulgación pueden aplicarse a poblaciones celulares in vivo o ex vivo. "In vivo" significa dentro de un individuo vivo, como dentro de un animal o ser humano o en el cuerpo de un sujeto. En este contexto, los métodos de la invención pueden usarse terapéuticamente o profilácticamente en un individuo. "Ex vivo" o "in vitro" significa fuera de un individuo vivo. Ejemplos de poblaciones celulares ex vivo incluyen cultivos celulares in vitro y muestras biológicas incluyendo, pero no se limitan a, muestras de fluido o tejido obtenidos de individuos. Dichas muestras se pueden obtener mediante métodos conocidos en la técnica. Las muestras de fluido biológico de ejemplo incluyen sangre, fluido cerebroespinal, orina y saliva. Las muestras de tejido de ejemplo incluyen tumores y biopsias de los mismos. En este contexto, la invención puede usarse para una variedad de fines, incluyendo fines terapéuticos y experimentales. Por ejemplo, la invención puede usarse ex vivo o in vitro para determinar el programa óptimo y/o la dosificación de administración de un inhibidor selectivo de la cinasa PI3 δ para una indicación, tipo celular, individuo dados y otros parámetros. La información que se recoge de dicho uso puede usarse para fines experimentales o de diagnóstico o en la clínica para establecer protocolos para el tratamiento in vivo. Otros usos ex vivo para los cuales la invención puede ser adecuada se describen a continuación o serán evidentes para los expertos en la materia.

### **Composiciones farmacéuticas**

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos de la presente invención. La composición farmacéutica puede incluir uno o más ingredientes activos adicionales como se describe en el presente documento. La composición farmacéutica puede administrarse para cualquiera de los trastornos descritos en el presente documento.

En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades o afecciones relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseada, exagerada, perjudicial o nociva en un mamífero. Dicha respuesta inmunitaria no deseada puede estar asociada o resultar en, por ejemplo, asma, enfisema, bronquitis, psoriasis, alergia, anafilaxia, enfermedades auto-inmunitarias, artritis reumatoide, la enfermedad de injerto contra huésped y lupus eritematoso. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden utilizarse para tratar otras enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan los lóbulos del pulmón, la cavidad pleural, los bronquios, la tráquea, las vías respiratorias superiores o los nervios y músculos para respirar.

En algunas modalidades, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de trastornos tales como el trastorno hiperproliferativo que incluye, pero no se limitan a, el cáncer, tal como la leucemia mieloide aguda, el timo, el cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de la piel, de ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, de cuello uterino, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, de testículo, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o el cáncer inducido por virus. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se usa para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tales como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, la psoriasis), la restenosis, o de la próstata (por ejemplo, la hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se refiere a una composición para tratar una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que se puede manifestar como una angiogénesis tumoral, una enfermedad inflamatoria crónica, tal como la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la aterosclerosis, enfermedades de la piel como la psoriasis, el eczema y el escleroderma, la diabetes, la retinopatía diabética, la retinopatía de la prematuridad, la degeneración macular relacionada con la edad, el hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y el cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

La invención también proporciona composiciones para uso en el tratamiento de enfermedades del hígado (que incluyen la diabetes), la pancreatitis o la enfermedad de riñón (lo que incluye la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) o dolor en un mamífero.

La invención además proporciona una composición para la prevención de la implantación de blastocitos en un mamífero.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se formulan típicamente para proporcionar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se desee, las composiciones farmacéuticas contienen un compuesto de la presente invención como el ingrediente activo o una sal y/o complejo coordinado farmacéuticamente aceptables del mismo, y uno o más excipientes, portadores farmacéuticamente aceptables, tales como diluyentes sólidos inertes y rellenos, diluyentes, que incluyen soluciones acuosas estériles y varios disolventes orgánicos, potenciadores de la penetración, solubilizantes y adyuvantes.

Las composiciones farmacéuticas sujeto pueden administrarse solas o en combinación con uno o más agentes adicionales, que también se administran típicamente en la forma de composiciones farmacéuticas. Cuando se desee, los compuestos de la invención y otros agentes pueden mezclarse en una preparación o ambos componentes pueden formularse en preparaciones separadas para usarlas en combinación, separadas o al mismo tiempo.

Los métodos incluyen la administración de un inhibidor en sí mismo, o en combinación como se describe en el presente documento, y en cada caso incluyen opcionalmente uno o más diluyentes, rellenos, sales, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes humectantes, matrices de liberación controlada, colorantes/saporíferos, portadores, excipientes, amortiguadores, estabilizantes, solubilizantes y combinaciones de los mismos.

Las preparaciones de varias composiciones farmacéuticas son conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, décima edición, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, tercera edición, Churchill Livingstone, Nueva York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, novena edición, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, décima edición, McGraw Hill, 2001; Remingtons Pharmaceutical Sciences, vigésima edición, Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, trigésimo segunda edición (The Pharmaceutical Press, London, 1999).

Los compuestos o composición farmacéutica de la presente invención pueden administrarse mediante cualquier vía que permita la administración de los compuestos en el sitio de acción, tales como vías orales, vías intraduodenales, inyección parenteral (que incluye la intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o infusión), la administración tópica (por ej., aplicación transdérmica), administración rectal, mediante la administración local mediante catéter o stent o mediante inhalación. Los compuestos pueden también administrarse por vía intradiposa o intratecal.

Las composiciones se pueden preparar en forma sólida, semi-sólida, líquida o gaseosa o pueden estar en forma de polvo seco, como en forma liofilizada. Las composiciones farmacéuticas pueden ser envasadas en formas convenientes para la administración, incluyendo, por ejemplo, formas de dosificación sólidas, tales como cápsulas, sobrecitos, sellos, gelatinas, papeles, comprimidos, cápsulas, supositorios, gránulos, píldoras, tabletas y pastillas. El tipo de envasado dependerá en general de la vía de administración deseada. También se contemplan las formulaciones de liberación sostenida implantables, así como la formulación transdérmica.

### **Rutas de administración**

En los usos terapéuticos de acuerdo con la invención, los compuestos inhibidores pueden administrarse mediante varias vías. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas pueden ser para inyección, o para formas de administración oral, nasal, transdérmica u otras, que incluyen, por ejemplo, la inyección intravenosa, intradérmica, intramuscular, intramamaria, intraperitoneal, intratecal, intraocular, retrobulbar, intrapulmonar (por ejemplo, fármacos en aerosol) o subcutánea (que incluye la administración de depósito para una liberación a largo plazo, por ejemplo, incrustado bajo la cápsula esplénica, el cerebro o en la córnea); mediante la administración sublingual, anal o vaginal, o mediante la implantación quirúrgica, por ejemplo, incrustada debajo de la cápsula esplénica, el cerebro o en la córnea. El tratamiento puede consistir en una dosis única o una pluralidad de dosis durante un período de tiempo. En general, los métodos de la invención implican administrar cantidades eficaces de un modulador de la invención junto

con uno o más diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsificantes, adyuvantes y/o portadores farmacéuticamente aceptables, como se describió anteriormente.

La composición farmacéutica de la invención puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral, como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como un ungüento o crema o para la administración rectal como supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias adecuadas para una administración única de dosis precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto de acuerdo con la invención como un ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes, portadores y adyuvantes medicinales o farmacéuticos.

En un aspecto, la invención proporciona desvela para la administración oral de una composición farmacéutica de la invención. Las formas de dosificación sólidas orales se describen en general en Remington's Pharmaceutical Sciences, supra en el capítulo 89. Las formas de dosificación sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, tabletas o pastillas y sellos o gránulos. Asimismo, se puede utilizar la encapsulación liposomal o proteínica para formular las composiciones (como, por ejemplo, las microesferas proteínicas indicadas en la Patente de Estados Unidos n.º 4.925.673). La encapsulación liposomal puede incluir liposomas que se derivan con varios polímeros (por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 5.013.556). La formulación puede incluir un compuesto de la invención e ingredientes inertes que protegen contra la degradación en el estómago y que permiten la liberación del material biológicamente activo en el intestino.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos selectivos de PI3-quinasa  $\delta$  pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD<sub>50</sub> (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED<sub>50</sub> (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). De manera adicional, esta información puede determinarse en cultivos celulares o animales experimentales tratados adicionalmente con otras terapias que incluyen, pero no se limitan a, la radiación, agentes quimioterapéuticos, terapias fotodinámicas, ablación por radiofrecuencia, agentes anti-angiogénicos y combinaciones de los mismos.

La cantidad del compuesto administrado dependerá del mamífero que se esté tratando, la gravedad del trastorno o afección, la tasa de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico tratante. Sin embargo, una dosis eficaz se encuentra en el intervalo de alrededor de 0,001 a alrededor de 100 mg por kg de peso corporal por día, preferentemente de alrededor de 1 a alrededor de 35 mg/kg/día, en dosis únicas o divididas. Para un ser humano de 70 kg, esto sería una cantidad de alrededor de 0,05 a 7 g/día, preferentemente de alrededor de 0,05 a alrededor de 2,5 g/día. En algunas instancias, los niveles de dosificación debajo del límite más bajo del intervalo mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden emplearse dosis aun más altas sin causar ningún efecto colateral perjudicial, por ejemplo, al dividir esas dosis más altas en varias dosis bajas para la administración durante el día.

En algunas modalidades, un compuesto de la invención se administra en una dosis única. Típicamente, dicha administración será por medio de inyección, por ejemplo, una inyección intravenosa, con el fin de introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se pueden utilizar otras vías según corresponda. También puede utilizarse una única dosis de un compuesto de la invención para el tratamiento de una condición aguda.

En la práctica de los métodos de la divulgación, las composiciones farmacéuticas por lo general se proporcionan en dosis que varían de 1 pg de compuesto por kg de peso corporal a 1000 mg/kg, 0,1 mg/kg a 100 mg/kg, 0,1 mg/kg a 50 mg/kg y 1 a 20 mg/kg, administrado en dosis diarias o en dosis equivalentes en intervalos más largos o más cortos, por ejemplo, día por medio, dos veces a la semana, semanalmente, o dos o tres veces en el día. Las composiciones inhibitorias pueden administrarse mediante un bolo inicial seguido de una infusión continua para mantener los niveles circulantes terapéuticos del producto farmacológico. Los expertos en la materia optimizarán fácilmente las dosis eficaces y los regímenes de administración como lo determina la práctica médica apropiada y la afección clínica del individuo a ser tratado. La frecuencia de la dosis dependerá de los parámetros farmacocinéticos de los agentes y de la vía de administración. La formulación farmacéutica óptima la determinará un experto en la materia según la vía de administración y la dosis deseada [véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, págs. 1435-1712]. Tales formulaciones pueden tener influencia en el estado físico, la estabilidad, la velocidad de liberación in vivo y la velocidad de eliminación in vivo de los agentes administrados. Según la vía de administración, la dosis adecuada puede calcularse según el peso corporal, la superficie del área corporal o el tamaño del órgano. El perfeccionamiento adicional de los cálculos necesarios para determinar la dosis adecuada en el tratamiento que implica cada una de las formulaciones mencionadas anteriormente lo realizan de manera rutinaria los expertos en la materia sin una experimentación excesiva, en especial a la luz de la información y ensayos sobre dosificación descritos en el presente documento, así como los datos farmacocinéticos observados en ensayos clínicos en seres humanos. Las dosis adecuadas se pueden determinar por medio del uso de ensayos establecidos para determinar el nivel de dosis en la sangre junto con un médico apropiado que considere varios factores que puedan modificar la acción de los fármacos, por ejemplo, la actividad específica del fármaco, la gravedad de la indicación y la respuesta del individuo, la edad, la afección, el peso corporal, el sexo y la dieta del individuo, el tiempo

de administración y otros factores clínicos. A medida que se llevan a cabo los estudios, irá surgiendo más información con respecto a los niveles de dosificación adecuados y la duración del tratamiento para varias enfermedades y afecciones susceptibles de ser tratadas con los métodos de la invención.

5 En algunas modalidades, un compuesto de la invención se administra en múltiples dosis. La dosificación será de una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces por día. La dosificación podrá ser de alrededor de una vez en el mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez día por medio. En otra modalidad, se administran un compuesto de la invención y otro agente juntos aproximadamente una vez por día a aproximadamente 6 veces por día. En otra modalidad, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa por menos de alrededor de 7 días. En aun otra modalidad, la administración continúa por más de  
10 alrededor de 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene durante el tiempo que sea necesario.

15 La administración de los agentes de la invención puede continuar tanto como sea necesario. En algunas modalidades, se administra un agente de la invención durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunas modalidades, se administra un agente de la invención durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 días. En algunas modalidades, se administra un agente de la invención de manera crónica y de forma constante, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

20 Se puede administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la invención ya sea en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos de administración aceptadas de agentes con una utilidad similar, que incluyen las vías rectal, bucal, intranasal y transdérmica, por medio de inyección intraarterial, de forma intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oralmente, tópicamente o como un inhalador.

25 Los compuestos de la invención pueden administrarse en dosis. En la técnica se sabe que, debido a la variabilidad en los compuestos farmacocinéticos según el sujeto, es necesaria la individualización del régimen de dosificación para una terapia óptima. La dosificación para un compuesto de la invención puede encontrarse por medio de experimentos de rutina a la luz de la presente descripción.

30 Cuando un compuesto de la invención se administra en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una semivida más corta que el compuesto de la invención, las formas de dosificación unitarias del agente y el compuesto de la invención podrán ajustarse según corresponda.

35 Los inhibidores de la invención pueden estar asociados de manera covalente o no covalente con una molécula portadora que incluye, pero no se limitan a, un polímero lineal (por ejemplo, polietilenglicol, polilisina, dextrano, etc.), un polímero de cadena ramificada (véase las patentes estadounidenses n.º 4.289.872 y 5.229.490; la publicación PCT n.º WO 93/21259), un lípido, un grupo de colesterol (tal como un esteroide) o un carbohidrato u oligosacárido. Los ejemplos específicos de portadores para su uso en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen polímeros basados en carbohidratos, tales como la trehalosa, el manitol, el xilitol, la sacarosa, la lactosa, el sorbitol, el dextrano, tal como el ciclodextrano, la celulosa y los derivados de la celulosa. Asimismo, también está contemplado el uso de liposomas, microcápsulas o microesferas, complejos de inclusión u otros tipos de portadores.

40 Otros portadores incluyen uno o más enlaces poliméricos solubles en agua, tales como el polioxi-etilenglicol o el polipropilenglicol como se describe en las patentes estadounidenses n.º 4.640.835, 4.496.689, 4.301.144, 4.670.417, 4.791.192 y 4.179.337. Aun otros polímeros portadores útiles conocidos en la técnica incluyen el monometoxi-polietilenglicol, el poli-(N-vinil pirrolidona)-polietilenglicol, los homopolímeros de propilenglicol, un copolímero de óxido de etileno de polipropileno, los polioles polioxi-etilados (por ejemplo, glicerol) y el alcohol polivinílico, así como también las mezclas de estos polímeros.

45 La derivatización con agentes bifuncionales es útil para entrecruzar un compuesto de la invención con una matriz de soporte o con un portador. Uno de dichos portadores es el polietilenglicol (PEG). El grupo PEG puede tener cualquier peso molecular conveniente y puede ser de cadena recta o ramificada. El peso molecular promedio del PEG variará preferentemente de alrededor de 2 kDa a alrededor de 100 kDa, en otro aspecto, de alrededor de 5 kDa a alrededor de 50 kDa, y en un aspecto adicional de alrededor de 5 kDa a alrededor de 10 kDa. Los grupos PEG están por lo general enlazados a los compuestos de la invención por medio de acilación, alquilación reductiva, adición de Michael, alquilación de tiol u otros métodos de conjugación/ligación quimioselectivos a través de un grupo reactivo en el resto de PEG (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, ci-haloacetilo, maleimido o hidrazino) con un grupo reactivo en el compuesto inhibidor objetivo (por ejemplo, un grupo aldehído, amino, éster, tiol, a-haloacetilo, maleimido o hidrazino). Los agentes de reticulación pueden incluir, por ejemplo, ésteres con ácido 4-azidosalicílico, imidoésteres homobifuncionales, que incluyen ésteres de disuccinimidilo tales como 3,3'-ditiobis(succinimidilpropionato), y maleimidias bifuncionales tales como bis-N-maleimido-1,8-octano. Los agentes de derivación tales como 3-[(p-azidofenil)ditio]propioimidato de metilo proporcionan intermedios fotoactivables que son capaces de formar retículos en presencia de luz. De manera alternativa, las matrices reactivas insolubles en agua tales como carbohidratos activados por bromuro de cianógeno y los sustratos reactivos descritos  
50 en las patentes estadounidenses n.º 3.969.287; 3.691.016; 4.195.128; 4.247.642; 4.229.537; y 4.330.440 pueden emplearse para la inmovilización inhibitoria.

**Usos terapéuticos**

5 La invención también proporciona los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso para tratar afecciones, que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades asociadas con el malfuncionamiento de uno o más tipos de la PI3 cinasa. Una descripción detallada de las afecciones y trastornos mediados por la actividad de la cinasa pi 10 $\delta$  se establece en los documentos WO 2001/81346 y US 2005/043239.

10 Los usos terapéuticos proporcionados en el presente documento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una modalidad, la presente invención proporciona los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para uso en un método para tratar un trastorno inflamatorio, que incluye enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. El uso comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los trastornos, enfermedades o afecciones tratables con un compuesto proporcionado en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,

20 ■ enfermedades alérgicas o inflamatorias, incluyendo la anafilaxia sistémica y trastornos de hipersensibilidad, la dermatitis atópica, urticaria, alergias a fármacos, alergias a picaduras de insectos, alergias a alimentos (incluyendo la enfermedad celíaca y similares), la anafilaxia, la enfermedad del suero, reacciones a fármacos, alergias a venenos de insectos, la neumonitis de hipersensibilidad, el angioedema, el eritema multiforme, el síndrome Stevens-Johnson, la queratoconjuntivitis atópica, la queratoconjuntivitis venérea, la conjuntivitis papilar gigante y la mastocitosis;

25 ■ síndromes del intestino irritable, que incluyen, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerativa, la ileítis, la enteritis y la enterocolitis necrotizante;

30 ■ la vasculitis y el síndrome de Behcet;

■ la psoriasis y dermatosis inflamatorias, que incluyen, la dermatitis, el eczema, la dermatitis de contacto alérgica, las patologías cutáneas virales incluyen aquellas derivadas del virus del papiloma humano, una infección por VIH o RLV, patologías cutáneas bacterianas, fúngicas y de otros parásitos, y el lupus eritematoso cutáneo;

35 ■ el asma y enfermedades respiratorias alérgicas, incluyendo el asma alérgico, el asma inducida por el ejercicio, la rinitis alérgica, la otitis media, enfermedades pulmonares por hipersensibilidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otros problemas respiratorios;

40 ■ enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, la encefalomiélitis diseminada aguda (ADEM), la enfermedad de Addison, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), la anemia aplásica, la hepatitis autoinmunitaria, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus (tipo 1), el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barre (GBS), síndrome de Reynaud, enfermedad de Hashimoto, el lupus eritematoso, el lupus eritematoso sistémico (SLE), la esclerosis múltiple, la miastenia grave, el síndrome opsoclonus-mioclonus (OMS), la neuritis óptica, la tiroiditis de Ord, el pénfigo, la poliartritis, la cirrosis biliar primaria, la psoriasis, la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la artritis gotosa, la espondilitis, la artritis reactiva, la glomerulonefritis crónica o aguda, la nefritis lúpica, el síndrome de Reiter, la arteritis de Takayasu, la arteritis temporal (también conocida como la "arteritis de células gigantes"), la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes, la granulomatosis de Wegener, la alopecia universalis, el Mal de Chagas, el síndrome de fatiga crónica, la disautonomía, la endometriosis, la hidradenitis supurativa, la cistitis intersticial, la neuromiotonía, la sarcoidosis, el escleroderma, la colitis ulcerativa, la enfermedad del tejido conjuntivo, la inflamación pulmonar autoinmunitaria, la tiroiditis autoinmunitaria, la enfermedad inflamatoria del ojo autoinmunitaria, el vitiligo y la vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de la resorción ósea y trombosis;

55 ■ trastornos de rechazo de trasplante de órganos o tejidos, que incluyen, pero no se limitan a, el rechazo de injertos (que incluye el rechazo de aloinjertos y la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD)), por ejemplo, el rechazo a los injertos de piel, el rechazo al trasplante de órganos sólidos, el rechazo al trasplante de médula ósea;

60 ■ fiebre;

■ trastornos cardiovasculares, que incluyen la insuficiencia cardíaca aguda, hipotensión, hipertensión, angina de pecho, infarto de miocardio, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca congestiva, aterosclerosis, enfermedad de las arterias coronarias, restenosis y estenosis vascular;

65 ■ trastornos cerebrovasculares, que incluyen la lesión cerebral traumática, derrame cerebral, lesión por



isquemia-reperfusión y aneurisma;

- 5 ■ cánceres de mama, piel, próstata, cuello uterino, útero, ovario, testículo, vejiga, pulmón, hígado, laringe, cavidad oral, colon y tracto digestivo (por ejemplo, esófago, estómago, páncreas), cerebro, tiroides, sangre y sistema linfático;
- fibrosis, enfermedad del tejido conjuntivo y sarcoidosis;
- 10 ■ afecciones genitales y reproductivas, que incluyen la disfunción eréctil;
- trastornos gastrointestinales, que incluyen la gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y el vómito;
- trastornos neurológicos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer;
- 15 ■ trastornos del sueño, que incluyen el insomnio, la narcolepsia, el síndrome de la apnea del sueño y el Síndrome Pickwick;
- dolor, mialgias debido a una infección;
- 20 ■ trastornos renales;
- trastornos oculares, que incluyen el glaucoma;
- 25 ■ enfermedades infecciosas, que incluyen el VIH;
- sepsis, choque séptico, choque endotóxico, sepsis gram negativa; sepsis gram positiva; síndrome de choque tóxico; síndrome de daño múltiple en órganos de menor importancia que la septicemia, trauma o hemorragia;
- 30 ■ afecciones pulmonares o respiratorias, que incluyen, pero no se limitan a, el asma, la bronquitis crónica, rinitis alérgica, el síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos (ARDS), el síndrome respiratorio agudo grave (SARS), enfermedades inflamatorias del pulmón crónicas (por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica), la silicosis, la sarcoidosis pulmonar, la pleuritis, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquiectasia, el enfisema hereditario y la toxicidad del oxígeno pulmonar;
- 35 ■ lesión por isquemia y reperfusión, por ejemplo, del miocardio, cerebro o extremidades;
- fibrosis, que incluye, pero no se limitan a, la fibrosis quística; la formación queloide o formación de tejido cicatrizante;
- 40 ■ afecciones inflamatorias del sistema nervioso periférico o central que incluyen, pero no se limitan a, la meningitis (por ejemplo, la meningitis purulenta aguda), la encefalitis, y la lesión de la médula espinal o del cerebro debido a un trauma menor;
- 45 ■ el Síndrome de Sjogren; enfermedades que incluyen la diapedesis de leucocitos; la hepatitis alcohólica; la neumonía bacteriana; la neumonía adquirida en la comunidad (CAP); la neumonía por *Pneumocystis carinii* (PCP), enfermedades mediadas por el complejo de antígeno y anticuerpo; el choque hipovolémico; la hipersensibilidad aguda y retardada; estados de enfermedad debido a discrasia de leucocitos y metástasis; la lesión térmica, síndromes asociados a la transfusión de granulocitos; toxicidad inducida por citocinas; derrame cerebral; la pancreatitis; infarto de miocardio; infección por el virus sincitial respiratorio (RSV) y la lesión de la médula espinal.

En determinadas modalidades, el cáncer o cánceres tratables usando compuestos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,

- 55 ■ leucemias, que incluyen, pero no se limitan a, la leucemia aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemias mielocíticas agudas tales como leucemias de mieloblastos, promielocitos, mielomonocíticas, monocíticas, eritroleucemia y el síndrome mielodisplásico o un síntoma de los mismos (tales como la anemia, trombocitopenia, neutropenia, bicitopenia o pancitopenia), la anemia refractaria (RA), RA con sideroblastos anillados (RARS), RA con exceso de blastos (RAEB), RAEB en transformación (RAEB-T), la preleucemia y leucemia mielomonocítica crónica (CMML);

- 60 ■

leucemias crónicas, que incluyen, pero no se limitan a, la leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas;

- 5 ■ la policitemia vera;
- linfomas, que incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Hodgkin y la enfermedad no de Hodgkin;
- 10 ■ mielomas múltiples, que incluyen, pero no se limitan a, el mieloma múltiple indolente, el mieloma no secretante, el mieloma osteoesclerótico, la leucemia de células plasmáticas, el plasmacitoma solitario y el plasmacitoma extramedular;
- la macroglobulinemia de Waldenstrom;
- 15 ■ la gamopatía monoclonal de importancia indeterminada;
- la gamopatía monoclonal benigna;
- la enfermedad de la cadena pesada;
- 20 ■ sarcomas del hueso y del tejido conjuntivo, que incluyen, pero no se limitan a, el sarcoma de los huesos, osteosarcoma, condrosarcoma, sarcoma de Ewig, tumor de células gigantes maligno, fibrosarcoma del hueso, cordoma, sarcoma periosteal, sarcomas de los tejidos blandos, angiosarcoma (hemangiosarcoma), fibrosarcoma, sarcoma de Kaposi, leiomiomas, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemoma, rabdomiosarcoma y sarcoma sinovial;
- 25 ■ tumores cerebrales, que incluyen, pero no se limitan a, el glioma, astrocitoma, glioma del bulbo raquídeo, ependimoma, oligodendroglioma, tumor de origen no glial, neurinoma acústico, craneofaringioma, meduloblastoma, meningioma, pineocitoma, pineoblastoma y linfoma primario del cerebro;
- 30 ■ cáncer de mama, que incluye, pero no se limitan a, el adenocarcinoma, carcinoma lobular (de células pequeñas), carcinoma intraductal, cáncer de mama medular, cáncer de mama mucinoso, cáncer de mama tubular, cáncer de mama papilar, cánceres primarios, enfermedad de Paget y cáncer de mama inflamatorio;
- 35 ■ el cáncer adrenal, que incluye, pero no se limitan a, el feocromocitoma y el carcinoma adrenocortical;
- el cáncer de tiroides, que incluye, pero no se limitan a, el cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico;
- 40 ■ el cáncer de páncreas, que incluye, pero no se limitan a, el insulinoma, gastrinoma, glucagonoma, vipoma, el tumor que segrega somatostatina y el tumor carcinoide o de células del islote;
- el cáncer pituitario, que incluye, pero no se limitan a, la enfermedad de Gushing, el tumor que segrega prolactina, la acromegalia y la diabetes insípida;
- 45 ■ el cáncer ocular, que incluye, pero no se limitan a, el melanoma ocular, tal como el melanoma del iris, el melanoma coloidal, y el melanoma de cuerpo ciliar y retinoblastoma;
- el cáncer vaginal, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma;
- 50 ■ el cáncer de la vulva, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma, y la enfermedad de Paget;
- 55 ■ cánceres de cuello uterino, que incluyen, pero no se limitan a, el carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma;
- el cáncer de útero, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma endometrial y sarcoma uterino;
- 60 ■ el cáncer de ovario, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma epitelial de ovario, tumor limítrofe, tumor de células germinales y tumor estromal;
- el cáncer esofágico, que incluye, pero no se limitan a, el cáncer escamoso, adenocarcinoma, carcinoma cístico adenoide, carcinoma mucoepidermoide, carcinoma adenoescamoso, sarcoma, melanoma, plasmacitoma, carcinoma verrugoso y carcinoma de células de avena (células pequeñas);
- 65 ■

el cáncer de estómago, que incluye, pero no se limitan a, el adenocarcinoma, linfoma, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma fungoide (polipoide), ulceroso, de expansión superficial, de expansión difusa, maligno;

- 5 ■ el cáncer de colon;
- el cáncer del recto;
- el cáncer de hígado, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma;
- 10 ■ el cáncer de vesícula, que incluye, pero no se limitan a, el adenocarcinoma;
- colangiocarcinomas, que incluyen, pero no se limitan a, el papilar, el medular y el difuso;
- 15 ■ el cáncer de pulmón, que incluye, pero no se limitan a, el cáncer de pulmón no microcítico, el carcinoma de células escamosas (carcinoma epidermoide), el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes y el cáncer de pulmón microcítico;
- el cáncer de testículo, que incluye, pero no se limitan a, un tumor germinal, seminoma, carcinoma anaplásico, clásico (típico), espermatoocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma y coriocarcinoma (tumor de Yolk Sac);
- 20 ■ el cáncer de próstata, que incluye, pero no se limitan a, el adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y rabdomiosarcoma;
- 25 ■ el cáncer renal;
- el cáncer oral, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma de células escamosas;
- el cáncer basal;
- 30 ■ el cáncer de la glándula salival, que incluye, pero no se limitan a, adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide cístico;
- el cáncer de faringe, que incluye, pero no se limitan a, el cáncer de células escamosas y verrugoso;
- 35 ■ el cáncer de piel, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral;
- 40 ■ el cáncer de hígado, que incluye, pero no se limitan a, el cáncer de células renales, adenocarcinoma,
- hipernefoma, fibrosarcoma, y el cáncer de células transicionales (renal, de la pelvis y/o uréter);
- Tumores de Wilm;
- 45 ■ el cáncer de vejiga, que incluye, pero no se limitan a, el carcinoma de células transicionales, el cáncer de células escamosas, adenocarcinoma y carcinosarcoma; y otros cánceres, que incluyen, pero no se limitan a, el mixosarcoma, sarcoma osteogénico, endoteliosarcoma, linfangio-endoeliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares.
- 50

Véase Fishman et al., 1985, *Medicine*, 2ª Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia y Murphy et al., 1997, *Informed Decisions: The Complete Book of Cancer Diagnosis, Treatment, and Recovery*, Viking Penguin, Penguin Books U.S.A., Inc., Estados Unidos de América.

55 Podrá apreciarse que los compuestos de la invención son útiles en los campos de la medicina humana y de la medicina veterinaria. Por lo tanto, el individuo a tratarse puede ser un mamífero, de preferencia un ser humano, u otros animales. Con fines veterinarios, los individuos incluyen, pero no se limitan a, animales de granja que incluyen vacas, ovejas, cerdos, caballos y cabras; animales de compañía tales como perros y gatos; animales exóticos y/o de zoológico; animales de laboratorio, que incluyen ratones, ratas, conejos, cobayos y hámsters; y aves de corral tales como pollos, pavos, patos y gansos.

65 En algunas modalidades, el uso en un método para tratar enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias comprende administrar a un sujeto (por ejemplo, un mamífero) una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la presente invención que inhibe selectivamente la PI3K- $\delta$  y/o PI3K- $\gamma$  comparadas con todas las otras PI3 cinasas de tipo I. Dicha inhibición selectiva de PI3K- $\delta$  y/o PI3K- $\gamma$  puede ser beneficiosa para tratar cualquiera de las

enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva de PI3K- $\delta$  puede inhibir las respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseada, que incluyen, pero no se limitan a, el asma, el enfisema, la alergia, la dermatitis, la artritis reumatoide, la psoriasis, el lupus eritematoso o la enfermedad del injerto contra el huésped. La inhibición selectiva de POK- $\delta$  puede proporcionar además una reducción de la respuesta inmunitaria inflamatoria o no deseada sin la reducción concomitante de la capacidad de reducir una infección bacteriana, vírica y/o fúngica. La inhibición selectiva de PI3K- $\delta$  y PI3K- $\gamma$  puede ser beneficiosa para inhibir la respuesta inflamatoria en el sujeto en un grado mayor que el que sería proporcionado por los inhibidores que inhiben selectivamente solo a la PI3K- $\delta$  o PI3K- $\gamma$ . En un aspecto, uno o más métodos de la invención son eficaces para la reducción de la producción específica de anticuerpos de antígeno específico in vivo en alrededor de 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o alrededor de 1000 veces o más. En otro aspecto, uno o más métodos de la invención son eficaces en la reducción de la producción de IgG3 y/o IgGM de antígeno específico in vivo en alrededor de 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 7,5 veces, 10 veces, 25 veces, 50 veces, 100 veces, 250 veces, 500 veces, 750 veces, o alrededor de 1000 veces o más.

En un aspecto, uno o más del compuesto de la invención son eficaces para aliviar los síntomas asociados con la artritis reumatoide, que incluyen, pero no se limitan a, una reducción en la hinchazón de las articulaciones, una reducción en los niveles de anti-colágeno en suero, y/o una reducción en la patología de las articulaciones tales como la resorción ósea, el daño a los cartílagos, pannus y/o inflamación. En otro aspecto, los métodos de la invención son eficaces para reducir la inflamación de los tobillos en al menos alrededor de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o alrededor de 75 % a 90 %. En otro aspecto, los métodos de la invención son eficaces para reducir la inflamación de las rodillas en al menos alrededor de 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 50 %, 60 %, o alrededor de 75 % a 90 % o más. En aun otro aspecto, los métodos de la invención son eficaces para reducir los niveles de anti-colágeno tipo II en suero en al menos alrededor de 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 24 %, 25 %, 30 %, 35 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 86 %, 87 %, o alrededor de 90 % o más. En otro aspecto, los métodos de la invención son eficaces para reducir el grado de histopatología en el tobillo en al menos alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más. En aun otro aspecto, los métodos de la invención son eficaces para reducir el grado de histopatología en la rodilla en al menos alrededor de 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 75 %, 80 %, 90 % o más.

En otras modalidades, la presente invención proporciona los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias que incluyen, pero no se limitan a, enfermedades que afectan los lóbulos del pulmón, la cavidad pleural, los bronquios, la tráquea, las vías respiratorias superiores o los nervios y músculos para respirar. Por ejemplo, se proporcionan usos para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) es un término que abarca un grupo de enfermedades de las vías respiratorias, que se caracterizan por la obstrucción o restricción del pasaje de aire. Las afecciones que se encuentran comprendidas dentro de este término son: la bronquitis crónica, el enfisema y la bronquiectasia.

En otra modalidad, los compuestos descritos en el presente documento se utilizan para el tratamiento del asma. Además, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de la endotoxemia y la sepsis. En una modalidad, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se utilizan para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA). En aun otra modalidad, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se utilizan para el tratamiento de la dermatitis atópica o de contacto. La dermatitis de contacto incluye la dermatitis irritante, la dermatitis fototóxica, la dermatitis alérgica, la dermatitis fotoalérgica, la urticaria de contacto, la dermatitis de contacto sistémica y similares. La dermatitis irritante puede producirse cuando se utiliza una sustancia en exceso sobre la piel o cuando la piel es sensible a cierta sustancia. La dermatitis atópica, a menudo llamada eczema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad de la piel atópica.

La invención también se refiere a los compuestos de la invención para uso en un método de tratar un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, dicho uso se refiere al tratamiento del cáncer, tal como la leucemia mieloide aguda, el timo, el cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de la piel, de ojo, el retinoblastoma, el melanoma intraocular, el cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo, de vejiga, gástrico, de estómago, de páncreas, de vejiga, de mama, de cuello uterino, de cabeza, de cuello, renal, de riñón, de hígado, de ovario, de próstata, colorrectal, esofágico, de testículo, ginecológico, de tiroides, del SNC, del SNP, relacionado con el SIDA (por ejemplo, el linfoma y sarcoma de Kaposi) o inducido por virus. En algunas modalidades, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, la psoriasis), laestenosis, o de la próstata (por ejemplo, la hipertrofia prostática benigna (BPH)).

La invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método de tratar enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas modalidades, dicho uso es para tratar una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la angiogénesis tumoral, en una enfermedad inflamatoria crónica, tal como la artritis reumatoide, la

ateroesclerosis, la enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades de la piel como la psoriasis, el eczema y el escleroderma, la diabetes, retinopatía diabética, retinopatía de la prematuridad, la degeneración macular relacionada con la edad, el hemangioma, glioma, melanoma, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de ovario, de mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

5 Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención o sales, ésteres, profármacos, solvatos, hidratos o derivados farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, según los métodos de esta invención esto incluye, por ejemplo, pacientes a los que se les ha diagnosticado psoriasis; restenosis; aterosclerosis, BPH, cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en tejido ductal en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, que incluye, tumores de ovario epiteliales tales como el adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado del ovario a la cavidad abdominal; cáncer de útero; cáncer de cuello uterino tal como adenocarcinoma en el epitelio del cuello uterino, que incluye el carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata que selecciona de los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer pancreático tal como un carcinoma epitelioide en el tejido ductal del páncreas y un adenocarcinoma en el ducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que bordean a la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres microcíticos; leucemia, tal como la leucemia mielóide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielóide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer óseo; cáncer de pulmón tal como el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas no diferenciados de células grandes y cáncer de pulmón microcítico; cáncer de piel, tal como el carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que a veces evoluciona a un carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (del ojo); cáncer primario de hígado (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como el papilar, el folicular, el medular y el anaplásico; linfoma relacionado con el SIDA, tal como el linfoma de células B grandes difuso, el linfoma inmunoblástico de células B y el linfoma de células no hendidas pequeñas; el sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, que incluyen el virus de la Hepatitis B (VHB), el virus de la Hepatitis C (VHC) y el carcinoma hepatocelular; el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-I) y el linfoma/leucemia de células T del adulto; y el virus del papiloma humano (HPV) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (SNC) tales como un tumor cerebral primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico, o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, Ependimoma, Meningioma, Linfoma, Schwannoma y Meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (PNS), tales como los neuromas acústicos y un tumor maligno en la vaina de los nervios periféricos (MPNST), que incluye neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor de Müller mixto maligno; cáncer de la cavidad oral y orofaríngeo tal como cáncer hipofaríngeo, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores estromales gástricos y tumores carcinoides; cáncer de testículo tal como tumores de células germinales (GCT), que incluye seminomas y no seminomas, y tumores estromales gonadales, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tales como timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, carcinoides o tumores carcinoides; cáncer de recto; y cáncer de colon.

45 La invención también se refiere a los compuestos de la invención para uso en un método de tratar la diabetes en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para tratar el acné.

50 Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento de la arterioesclerosis, que incluye la aterosclerosis. La arterioesclerosis es un término genérico que describe cualquier endurecimiento de las arterias principales y medias. La aterosclerosis es el endurecimiento de una arteria específicamente debido a una placa ateromatosa.

55 Además, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse para el tratamiento de la glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad autoinmunitaria primaria o secundaria reanl caracterizada por la inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomática o presentar hematuria y/o proteinuria. Hay muchos tipos reconocidos, que se dividen en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (patógenos bacterianos, víricos o parasitarios), autoinmunitarios o paraneoplásicos.

60 De manera adicional, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de la bursitis, lupus, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), la enfermedad de Addison, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), la anemia aplásica, la hepatitis autoinmunitaria, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la diabetes mellitus (tipo 1), el síndrome de Goodpasture, la enfermedad de Graves, el síndrome de Guillain-Barre (GBS), la enfermedad de Hashimoto, la enfermedad inflamatoria del intestino, el lupus eritematoso, la miastenia grave, el síndrome de opsoclonus-mioclonus (OMS), la neuritis óptica, la tiroiditis de Ord, la osteoartritis, la

65

uveoretinitis, el pénfigo, la poliartritis, la cirrosis biliar primaria, el síndrome de Reiter, la arteritis de Takayasu, la arteritis temporal, la anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes, la granulomatosis de Wegener, la alopecia universalis, el Mal de Chagas, el síndrome de fatiga crónica, la disautonomía, la endometriosis, la hidradenitis supurativa, la cistitis intersticial, la neuromiotonía, la sarcoidosis, el escleroderma, la colitis ulcerativa, el vitiligo, la vulvodinia, la apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fasciitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

La invención también se refiere a los compuestos de la invención para su uso en un método de tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Los ejemplos de afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, la aterosclerosis, la restenosis, la oclusión vascular y la enfermedad obstructiva de la carótida.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos para interrumpir la función de un leucocito o interrumpir una función de un osteoclasto. El método incluye poner en contacto el leucocito o el osteoclasto con una cantidad de un compuesto de la invención que sirva para interrumpir una función.

En otro aspecto de la presente invención, se proporcionan los compuestos de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad oftalmológica mediante la administración de uno o más compuestos de la invención o composiciones farmacéuticas en el ojo de un sujeto.

La invención describe además métodos para modular la actividad de la cinasa poniendo en contacto una cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para modular la actividad de la cinasa. Modular puede implicar inhibir o activar la actividad de la cinasa. En algunas modalidades, la invención proporciona además métodos para inhibir la actividad de la cinasa poniendo en contacto una cinasa con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicha solución. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicha célula. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicho tejido. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicho organismo. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicho animal. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicho mamífero. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa en un ser humano poniendo en contacto dicho ser humano con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa en dicho ser humano. En algunas modalidades, el % de actividad de la cinasa después de ponerla en contacto con un compuesto de la invención es menor que un 1, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 99 % que la actividad de la cinasa en ausencia de dicha etapa de contacto.

En algunas modalidades, la cinasa es una cinasa lipídica o una cinasa proteica. En algunas modalidades, la cinasa se selecciona del grupo que consiste en la PI3 cinasa, que incluye diferentes isoformas, tales como la PI3 cinasa  $\alpha$ , PI3 cinasa  $\beta$ , PI3 cinasa  $\gamma$ , PI3 cinasa  $\delta$ ; DNA-PK; mTor; Abl, VEGFR, el receptor de efrina B4 (EphB4); la tirosina cinasa receptora de TEK (HE2); la tirosina cinasa 3 relacionada con FMS (FLT-3); el receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR); RET; ATM; ATR; hSmg-1; Hck; Src; el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); KIT; el receptor de la insulina (IR) e IGFR.

La invención describe además métodos para modular la actividad de la cinasa PI3 poniendo en contacto una cinasa PI3 con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente para modular la actividad de la PI3 cinasa. Modular puede implicar inhibir o activar la actividad de la PI3 cinasa. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la PI3 cinasa poniendo en contacto una cinasa PI3 con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa PI3. En algunas modalidades, la invención proporciona métodos para inhibir la actividad de la cinasa PI3. Dicha inhibición puede ocurrir en una solución, en una célula que exprese una o más cinasas PI3, en un tejido que comprenda una célula que exprese una o más PI3 cinasas, o en un organismo que exprese una o más PI3 cinasas. En algunas modalidades, la

invención describe métodos para inhibir la actividad de la PI3 cinasa en un animal (incluyendo mamíferos como los seres humanos) poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención que sea suficiente como para inhibir la actividad de la cinasa PI3 en dicho animal.

5 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar la artritis puede demostrarse en un modelo de artritis inducida por colágeno en un murino [Kakimoto, et al., *Cell. Immunol.*, 142:326-337 (1992)], en un modelo de artritis inducida por colágeno en una rata [Knoerzer, et al., *Toxicol. Pathol.*, 25:13-19-(1997)], en un modelo de artritis adyuvante en una rata [Halloran, et al., *Arthritis Rheum.*, 39:810-819 (1996)], en un modelo de artritis inducida por la pared celular del estreptococo en una rata [Schimmer, et al., *J. Immunol.*, 160:1466-1477 (1998)], o en un modelo de  
10 artritis reumatoide humano en un ratón SCTD [Oppenheimer-Marks, et al., *J. Clin. Invest.*, 101: 1261-1272 (1998)].

La capacidad de los compuestos de la invención para tratar la artritis de Lyme puede demostrarse según el método de Gross, et al., *Science*, 218:703-706, (1998).

15 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar el asma puede demostrarse en un modelo de asma alérgica murina según el método de Wegner, et al., *Science*, 247:456-459 (1990), o en un modelo de asma no alérgico murino según el método de Bloemen, et al., *Am. J. Respir. Grit. Care Med.*, 153:521-529 (1996).

20 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una lesión pulmonar inflamatoria puede demostrarse en un modelo de lesión pulmonar inducida por oxígeno en un murino según el método de Wegner, et al., *Lung*, 170:267-279 (1992), en un modelo de lesión pulmonar inducido por el complejo inmune en un murino según el método de Mulligan, et al., *J. Immunol.*, 154:1350-1363 (1995), o un modelo de lesión pulmonar inducida por ácido en un murino según el método de Nagase, et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 154:504-510 (1996).

25 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal puede demostrarse en un modelo de colitis inducida por químicos en un murino según el método de Bennett, et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 280:988-1000 (1997).

30 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar la diabetes autoinmunitaria puede demostrarse en un modelo de NOD en un ratón según el método de Hasagawa, et al., *Int. Immunol.*, 6:831-838 (1994), o en un modelo de diabetes inducido por estreptozocina en un murino según el método de Herrold, et al., *Cell Immunol.*, 157:489-500 (1994).

35 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una lesión hepática inflamatoria puede demostrarse en un modelo de lesión hepática en un murino según el método de Tanaka, et al., *J. Immunol.*, 151:5088-5095 (1993).

40 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una lesión glomerular inflamatoria puede demostrarse en un modelo de nefritis por suero nefrotóxico en una rata según el método de Kawasaki, et al., *J. Immunol.*, 150: 1074-1083 (1993).

La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una enteritis inducida por radiación puede demostrarse en un modelo de irradiación abdominal en una rata según el método de Panes, et al., *Gastroenterology*, 108:1761-1769 (1995).

45 La capacidad de los inhibidores selectivos de PI3K delta de la invención para tratar la neumonitis por radiación puede demostrarse en un modelo de irradiación pulmonar en un murino según el método de Hallahan, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci (USA)*, 94:6432-6437 (1997).

50 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una lesión por reperfusión puede demostrarse en el corazón aislado según el método de Tamiya, et al., *Immunopharmacology*, 29:53-63 (1995), o en el perro anestesiado según el modelo de Hartman, et al., *Cardiovasc. Res.*, 30:47-54 (1995).

55 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una lesión por reperfusión pulmonar puede demostrarse en un modelo de lesión por reperfusión aloinjertada en el pulmón según el método de DeMeester, et al., *Transplantation*, 62:1477-1485 (1996), o en un modelo de edema pulmonar en un conejo según el método de Horgan, et al., *Am. J. Physiol.*, 261:H1578-H1584 (1991).

60 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una apoplejía puede demostrarse en un modelo de embolia cerebral en un conejo según el método de Bowes, et al., *Exp. Neurol.*, 119:215-219 (1993), en un modelo de isquemia-reperfusión de una arteria cerebral media en una rata según el método de Chopp, et al., *Stroke*, 25:869-875 (1994), o en un modelo de isquemia reversible de la médula espinal en un conejo según el método de Clark, et al., *Neurosurg.*, 75:623-627 (1991).

65 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar un vasoespasmo cerebral puede demostrarse en un modelo de vasoespasmo experimental en una rata según el método de Oshiro, et al., *Stroke*, 28:2031-2038 (1997).

La capacidad de los compuestos de la invención para tratar una oclusión arterial periférica puede demostrarse en un modelo de isquemia-reperfusión del músculo esquelético en una rata según el método de Gute, et al., *Mol. Cell Biochem.*, 179:169-187 (1998).

5 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar el rechazo a los injertos puede demostrarse en un modelo de rechazo de aloinjertos cardíacos en un murino según el método de Isobe, et al., *Science*, 255:1125-1127 (1992), en un modelo de cápsula renal y glándula tiroideas de murino según el método de Talento, et al., *Transplantation*, 55:418-422 (1993), en un modelo de aloinjerto renal en un mono cinomolgo según el método de Cosimi, et al., *J. Immunol.*, 144:4604-4612 (1990), en un modelo de aloinjerto de nervios en una rata según el método de Nakao, et al., *Muscle Nerve*, 18:93-102 (1995), en un modelo de aloinjerto de piel en un murino según el método de Gorczynski y Wojcik, *J. Immunol.*, 152:2011-2019 (1994), en un modelo de aloinjerto de córnea en un murino según el método de He, et al., *Ophthalmol. Vis. Sci.*, 35:3218-3225 (1994), o en un modelo de trasplante de células del islote pancreáticas xenogénicas según el método de Zeng, et al., *Transplantation*, 58:681-689 (1994).

15 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar la enfermedad del injerto contra el huésped (GVHD) puede demostrarse en un modelo de GVHD letal en un murino según el método de Harning, et al., *Transplantation*, 52:842-845 (1991).

20 La capacidad de los compuestos de la invención para tratar cánceres puede demostrarse en un modelo de metástasis de un linfoma humano (en ratones) según el método de Aoudjit, et al., *J. Immunol.*, 161:2333-2338 (1998).

### **COMBINACIÓN DE USOS TERAPÉUTICOS**

25 La presente invención también proporciona descripciones para terapias combinadas donde un agente que se sabe que modula otras vías u otros componentes de la misma vía, o incluso conjuntos superpuestos de enzimas diana, se usa en combinación con un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En un aspecto, tal terapia incluye, pero no se limitan a, la combinación del compuesto sujeto con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento de radiación, para proporcionar un efecto sinérgico o terapéutico aditivo.

30 En un aspecto, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentar eficacia sinérgica o aditiva cuando se administran en combinación con agentes que inhiben la producción o actividad de IgE. Tal combinación puede reducir el efecto no deseado del alto nivel de IgE asociado con el uso de uno o más inhibidores de PI3K $\delta$ , si tal efecto ocurre. Esto puede ser particularmente útil en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios e inflamatorios (AIID) tal como artritis reumatoide. Además, la administración de inhibidores de PI3K $\delta$  o PI3K $\delta$ / $\gamma$  de la presente invención en combinación con inhibidores de mTOR también pueden presentar sinergia mediante la inhibición mejorada de la vía de PI3K.

40 En un aspecto separado pero relacionado, la presente invención describe un tratamiento combinado de una enfermedad asociada con PI3K $\delta$  que comprende administrar un inhibidor de PI3K $\delta$  y un agente que inhibe la producción o actividad de IgE. Otros ejemplos de inhibidores de PI3K $\delta$  son adecuados para esta combinación y se describen, por ej., en la Patente de Estados Unidos n.º 6.800.620. Tal tratamiento combinado es particularmente útil para tratar enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (AIID) incluyendo, pero no se limitan a, artritis reumatoide.

45 Los agentes que inhiben la producción de IgE se conocen en la técnica e incluyen, pero no se limitan a, uno o más de TEI-9874, ácido 2-(4-(6-ciclohexiloxi-2-naftiloxi)fenilacetamida)benzoico, rapamicina, análogos de rapamicina (es decir, rapálogos), inhibidores de TORC1/mTORC1, inhibidores de mTORC2/TORC2, y cualquier otro compuesto que inhibe TORC1/mTORC1 y mTORC2/TORC2. Los agentes que inhiben la actividad de IgE incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-IgE tales como, por ejemplo, Omalizumab y TNX-901.

50 Para el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos comúnmente prescritos incluyendo, pero no se limitan a, Enbrel®, Remicade®, Humira®, Avonex® y Rebif®. Para el tratamiento de enfermedades respiratorias, los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden administrar en combinación con fármacos comúnmente prescritos incluyendo, pero no se limitan a, Xolair®, Advair®, Singulair® y Spiriva®.

60 Los compuestos de la invención se pueden formular o administrar junto con otros agentes que actúan para calmar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomiélitis, asma y las otras enfermedades descritas en el presente documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), por ej., ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmunitario. El fármaco más comúnmente prescrito de este tipo es prednisona. Cloroquina (Aralen) o hidroxiclороquina (Plaquenil) también pueden ser muy útiles en algunos individuos con lupus. Con más frecuencia se prescriben para síntomas de lupus en la piel y las articulaciones. Azatioprina (Imuran) y ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario.

65 Otros agentes, por ej., metotrexato y ciclosporina se usan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se utilizan para prevenir que la sangre se coagule rápidamente. Varían entre aspirina a dosis muy bajas que previene



que las plaquetas se peguen hasta heparina/coumadina.

En otro aspecto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente anticanceroso (por ej., un agente quimioterapéutico). Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención.

En algunas modalidades, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y antiandrógenos. Son ejemplos no taxativos los agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec (mesilato de imatinib), Velcade (bortezomib), Iresa (gefitinib), Sprycel (Dasatinib) y Adriamicina así como un hospedador de agentes quimioterapéuticos. Los ejemplos no taxativos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); alquilsulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carbocouona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentioposforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos tales como aclacinomisinina, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, Casodex™, cromenmicinas, dactinomicina, daunorubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pK)tfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxilfluridina, enocitabina, flouxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestano, mepitioestano, testolactona; antipararrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinana; lonidamina; mitoguazona; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™-; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2"-trichlorotrietilarnina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ej. paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, NJ.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina y sales, ácido o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen como acondicionadores celulares quimioterapéuticos los agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción hormonal en tumores tales como antiestrógenos incluyendo, por ejemplo tamoxifeno (Nolvadex™), raloxifeno, 4 (5)-imidazoles que inhiben la aromatasas, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston) y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida (Casodex), leuprolida y goserelin (Zoladex); clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopoósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptofecina-11 (CPT-11); inhibidores de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO), 17 $\alpha$ -Ethinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, clortrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Medroxiprogesterona acetato, inhibidores de la metaloproteinasas de matriz, inhibidores de EGFR, inhibidores de Pan Her, inhibidores de VEGF, incluyendo anticuerpos anti-VEGF tales como Avastin y pequeñas moléculas tales como ZD6474 y SU6668, vatalanib, BAY-43-9006, SU11248, CP-547632 y CEP-7055. También se pueden utilizar anticuerpos anti-Her2 (tales como herceptina de Genentech). Los inhibidores de EGFR adecuados incluyen gefitinib, erlotinib y cetuximab. Los inhibidores de Pan Her incluyen canertinib, EKB-569 y GW-572016. Otros agentes anticancerosos adecuados incluyen, pero no se limitan a, inhibidores de Src, inhibidores de cinasa MEK-1, inhibidores de cinasa MAPK, inhibidores de cinasa PI3 e inhibidores de PDGF tales como imatinib. También se incluyen agentes antiangiogénicos y antivascuales que, al interrumpir el flujo de sangre hacia los tumores sólidos, hace que las células cancerosas queden inactivas al privarlas de nutrición. También se puede utilizar la castración, que hace que los carcinomas dependientes de andrógenos se vuelvan no proliferativos. También se incluyen los inhibidores de IGF1R, inhibidores de tirosina cinasas receptoras y no receptoras e inhibidores de la señalización de integrina. Los agentes anticancerosos adicionales incluyen agentes de estabilización de microtúbulos 7-O-metiltiliometilpaclitaxel (descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 5.646.176), 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-*terc*-butil-3'-N-*terc*-butiloxycarbonil-4-desacetil-3'-defenil-3'-N-debenzoil-4-O-metoxycarbonil-paclitaxel (descrito en la Patente de Estados Unidos serie n.º 09/712.352 presentada el 14 de noviembre de 2000), C-4 metilcarbonato paclitaxel, epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, desoxiepotilona A, desoxiepotilona B, [1S-[1R\*,3R\*(E),

7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7-11-dihidroxi-8,8.10.12.16-pentametil-3-[1-metil-2-(2-metil-4-tiazolil)etenil]-4-aza-17oxab  
 iciclo[14,1.0]heptadecano-5,9-diona (descrito en WO 99/02514), [1S-[1R\*,3R\*(E),  
 7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-3-[2-[2-(aminometil)-4-tiazolil]-1-metiletetil]-7,11-dihidroxi-8,8.10.12.16-pentametil-4-17-d  
 ioxabiciclo[14,1.0]heptadecano-5,9-diona (como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 6.262.094) y  
 5 derivados de los mismos y agentes que alteran los microtúbulos. También son adecuados los inhibidores de CDK, un  
 inhibidor del ciclo celular antiproliferativo, epidofilotoxina; una enzima antineoplásica; modificadores de la respuesta  
 biológica; inhibidores de crecimiento; agentes terapéuticos antihormonales; leucovorina; tegafur y factores de  
 crecimiento hematopoyético.

10 Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, hexametilmelamina, idatrexato, L-asparaginasa, camptotecina,  
 topotecán, derivados de piridobenzoindol, interferones e interleucinas. Cuando se desee, los compuestos o  
 composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden usar en combinación con fármacos anticancerosos  
 comúnmente prescritos tales como Herceptin®, Avastin®, Erbitux®, Rituxan®, Taxol®, Arimidex®, Taxotere® y  
 Velcade®

15 Esta invención se refiere además a los compuestos o composiciones farmacéuticas en combinación con terapia de  
 radiación para uso en la inhibición del crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el  
 mamífero. Las técnicas para administrar terapia de radiación son conocidas en la técnica y estas técnicas se pueden  
 usar en la terapia combinada descrita en el presente documento. La administración del compuesto de la invención en  
 20 esta terapia combinada se puede determinar como se describe en el presente documento.

25 La terapia de radiación se puede administrar mediante uno de diversos métodos, o una combinación de métodos  
 incluyendo, pero no se limitan a, radioterapia externa, terapia de radiación interna, radiación de implantes,  
 radiocirugía estereotáctica, terapia de radiación sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial temporal o  
 permanente. El término "braquiterapia", tal como se usa en el presente documento, se refiere a terapia de radiación  
 administrada mediante un material radioactivo limitado espacialmente que se inserta en el cuerpo en un tumor u otro  
 sitio de enfermedad de tejido proliferativo o cerca del mismo. El término pretende incluir, pero no se limitan a,  
 exposición a isótopos radioactivos (por ej., At-211, 1-131, 1-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32 e  
 isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación adecuadas para usarse como un acondicionador celular de la  
 presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no taxativo, la fuente de radiación puede  
 30 ser un radionúclido, tal como 1-125, 1-131, Yb-169, Ir-192 como una fuente sólida, 1-125 como una fuente sólida u  
 otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material  
 radiactivo también puede ser un fluido hecho de cualquiera de 5 soluciones de radionúclidos), por ej., una solución de  
 1-125 o 1-131, o un fluido radiactivo se puede producir usando una suspensión de un fluido adecuado que contiene  
 35 pequeñas partículas de radionúclidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el o los radionúclidos se pueden  
 plasmar en un gel o microesferas radiactivas.

40 Sin limitarse por ninguna teoría en particular, los compuestos de la presente invención pueden hacer que las células  
 anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación a efectos de matar y/o inhibir el crecimiento de tales  
 células. Por consiguiente, esta invención se refiere además a un método para sensibilizar las células anormales en un  
 mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrarle al mamífero una cantidad de un compuesto de la  
 presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuya cantidad es eficaz para sensibilizar las  
 células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este método se puede  
 45 determinar de acuerdo con los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el  
 presente documento.

50 Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se puede usar en combinación con una  
 cantidad de una o más sustancias que se seleccionan de agentes antioangiogénicos, inhibidores de la transducción  
 de señales y agentes antiproliferativos.

55 Los agentes antiangiogénicos, tales como inhibidores de MMP-2 (metaloproteinasa de matriz 2), inhibidores de  
 MMP-9 (metaloproteinasa de matriz 9) e inhibidores de COX-H (ciclooxigenasa 11), se pueden usar junto con un  
 compuesto de la presente invención y composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento. Los  
 ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Los ejemplos de  
 inhibidores de metaloproteinasa de matriz útiles se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996),  
 WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), solicitud de patente europea n.º 97304971,1 (presentada el 8 de  
 julio de 1997), solicitud de patente europea n.º 99308617,2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697  
 (publicada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (publicada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicada el  
 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicada el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicada el 6 de agosto  
 60 1998), WO 98/30566 (publicada el 16 de julio de 1998), publicación de patente europea 606.046 (publicada el 13 de  
 julio de 1994), publicación de patente europea 931, 788 (publicada el 28 de julio 1999), WO 90/05719 (publicada el 31  
 de mayo de 1990), WO 99/52910 (publicada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (publicada el 21 de octubre de  
 1999), WO 99/29667 (publicada el 17 de junio de 1999), solicitud internacional PCT n.º PCT/IB98/01113 (presentada  
 el 21 de julio de 1998), solicitud de patente europea n.º 99302232,1 (presentada el 25 de marzo de 1999), solicitud  
 65 de patente de Gran Bretaña n.º 9912961,1 (presentada el 3 de junio de 1999), solicitud provisional estadounidense n.º  
 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), Patente de Estados Unidos 5.863.949 (emitida el 26 de enero de

1999), Patente de Estados Unidos 5.861.510 (emitida el 19 de enero de 1999) y publicación de patente europea 780.386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son los que tienen pequeña actividad inhibidora de MMP-1, o no la tienen. Más preferidos son los que inhiben de forma selectiva la MMP-2 y/o AMP-9 con respecto a las otras metaloproteinasas de matriz (es decir, MAP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en el presente documento invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

La invención también se refiere a un método y una composición farmacéutica para tratar una enfermedad cardiovascular en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptables del mismo o un derivado isotópicamente marcado del mismo y una cantidad de uno o más agentes terapéuticos para usarse para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

Los ejemplos para usarse en aplicaciones de enfermedades cardiovasculares son agentes antitrombóticos, por ej., prostaciclina y salicilatos, agentes trombolíticos, por ej., estreptocinasa, urocinasa, activador del plasminógeno de tejidos (TPA) y complejo activador plasminógeno de estreptocinasa anisoilada (APSAC), agentes antiplaquetarios, por ej., ácido acetilsalicílico (ASA) y clopidogrel, agentes vasodilatadores, por ej., nitratos, fármacos bloqueadores del canal de calcio, agentes antiproliferativos, por ej., colchicina y agentes alquilantes, agentes intercalantes, factores moduladores del crecimiento tales como interleucinas, factor de crecimiento de transformación beta y congéneros de factor de crecimiento derivado de plaquetas, anticuerpos monoclonales dirigidos contra factores de crecimiento, agentes antiinflamatorios, tanto esteroideos como no esteroideos y otros agentes que pueden modular el tono y la función de los vasos sanguíneos, la arteriosclerosis y la respuesta curativa a la lesión de vasos u órganos después de una intervención. Los antibióticos también se pueden incluir en combinaciones o recubrimientos comprendidos por la invención. Además, se puede usar un recubrimiento para lograr la administración terapéutica focalmente dentro de la pared de los vasos sanguíneos. Al incorporar el agente activo en un polímero que se puede hinchar, el agente activo se liberará cuando se hinche el polímero.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos útiles para una terapia combinada incluyen, pero no se limitan a, agentes como se describe anteriormente, terapia de radiación, antagonistas hormonales, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acciones de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucémicos orales y la farmacología del páncreas endócrino, agentes que afectan la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasa, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citocinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscarínico; agentes anticolinesterasa, agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o los ganglios autonómicos; catecolaminas, fármacos simpatomiméticos y agonistas o antagonistas del receptor adrenérgico y agonistas y antagonistas de receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como histamina y antagonistas de histamina, bradiquinina y antagonistas de bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan mediante la biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de los fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 inducible, autacoides, hormonas parácrinas, somatoestatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias celulares y humorales, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores del canal de sodio, agonistas del receptor opioide, bloqueadores del canal de calcio, estabilizantes de membrana e inhibidores de leucotrieno.

Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en el presente documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan la conservación renal del agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de la isquemia miocárdica, agentes antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor  $\beta$ -adrenérgico, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

Otros agentes terapéuticos contemplados incluyen fármacos usados para controlar la acidez gástrica, agentes para el tratamiento de úlceras peptídicas, agentes para el tratamiento de la enfermedad de reflujo gastroesofágico, agentes procinéticos, antieméticos, agentes usados en el síndrome del intestino irritable, agentes usados para la diarrea, agentes usados para la constipación, agentes usados para la enfermedad inflamatoria intestinal, agentes usados para la enfermedad biliar, agentes usados para la enfermedad pancreática. Agentes terapéuticos usados para tratar infecciones de protozoos, fármacos usados para tratar la malaria, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis y/o leishmaniasis y/o fármacos usados en la quimioterapia de helmintiasis. Otros agentes terapéuticos incluyen agentes antimicrobianos, sulfonamidas, quinolonas trimetoprim-sulfametoxazol y agentes para las infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros, antibióticos de  $\beta$ -lactama, un agente que comprende un aminoglucósido, inhibidores de la síntesis de proteínas, fármacos usados en la quimioterapia de la

tuberculosis, enfermedad del complejo de mycobacterium avium y lepra, agentes antifúngicos, agentes antivirales incluyendo agentes no retrovirales y agentes antiretrovirales.

5 Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de tirosina cinasa antireceptor (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gentuzumab.

10 Además, los agentes terapéuticos usados para la inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes se contemplan por los métodos en el presente documento. Además, los agentes terapéuticos que actúan en la sangre y en los órganos que forman sangre, agentes hematopoyéticos, factores de crecimiento, minerales y vitaminas, anticoagulantes, fármacos trombolíticos y antiplaquetarios.

15 Los agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con un compuesto de la presente invención se pueden encontrar en Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics", décima edición editada por Hardman, Limbird and Gilman o Physician's Desk Reference.

20 Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en combinación con los agentes descritos en el presente documento u otros agentes adecuados, dependiendo de la afección que se esté tratando. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos de la invención se coadministrarán con otros agentes como se describe anteriormente. Cuando se usan en terapia combinada, los compuestos descritos en el presente documento se pueden administrar con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, la administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en el presente documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formular juntos en la misma forma de dosificación y se administran simultáneamente. De manera alternativa, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar simultáneamente, donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar solo seguido por cualquiera de los agentes descritos anteriormente o viceversa. En el protocolo de administración separada, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar con una separación de pocos minutos o con separación de pocas horas o una separación de pocos días.

35 Los métodos de acuerdo con la invención pueden incluir administrar un inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$  con uno o más agentes diferentes que mejoran la actividad del inhibidor o complementan su actividad o uso en el tratamiento. Tales factores y/o agentes adicionales pueden producir un efecto aumentado o inclusive sinérgico cuando se administran con un inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$  o minimizar los efectos secundarios.

40 En una modalidad, los métodos de la divulgación pueden incluir administrar formulaciones que comprenden un inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$  de la invención con una particular citocina, linfocina, otro factor hematopoyético, factor trombolítico o antitrombótico o agente antiinflamatorio antes, durante o después de la administración del inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$ . Un experto en la materia puede determinar fácilmente si una particular citocina, linfocina, factor hematopoyético, factor trombolítico o antitrombótico y/o agente antiinflamatorio mejora o complementa la actividad o el uso de los inhibidores selectivos de PI3-cinasa  $\delta$  en el tratamiento.

Más específicamente y pero no se limitan a, los métodos de la invención pueden comprender administrar un inhibidor selectivo de PI3-cinasa  $\delta$  con uno o más de TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, trombopoyetina, factor de células madres y eritropoyetina. Las composiciones de acuerdo con la invención también puede incluir otras angiopoyetinas conocidas tales como Ang-2, Ang4 y Ang-Y, factores de crecimiento tales como proteína morfogénica ósea 1, proteína morfogénica ósea 2, proteína morfogénica ósea 3, proteína morfogénica ósea 4, proteína morfogénica ósea 5, proteína morfogénica ósea 6, proteína morfogénica ósea 7, proteína morfogénica ósea 8, proteína morfogénica ósea 9, proteína morfogénica ósea 10, proteína morfogénica ósea 11, proteína morfogénica ósea 12, proteína morfogénica ósea 13, proteína morfogénica ósea 14, proteína morfogénica ósea 15, receptor IA de la proteína morfogénica ósea, receptor IB de la proteína morfogénica ósea, factor neurotrófico derivado del cerebro, factor neurotrófico ciliar, receptor a del factor neurotrófico ciliar, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas 1, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas 2 alfa, factor quimiotáctico de neutrófilos inducido por citocinas 2 beta, factor de crecimiento celular endotelial beta, endotelina 1, factor de crecimiento epidérmico, atrayente de neutrófilos derivado epitelial, factor de crecimiento de fibroblastos 4, factor de crecimiento de fibroblastos 5, factor de crecimiento de fibroblastos 6, factor de crecimiento de fibroblastos 7, factor de crecimiento de fibroblastos 8, factor de crecimiento de fibroblastos 8b, factor de crecimiento de fibroblastos 8c, factor de crecimiento de fibroblastos 9, factor de crecimiento de fibroblastos 10, factor de crecimiento de fibroblastos ácido, factor de crecimiento de fibroblastos básico, receptor al del factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales, receptor a2 el factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales, proteína relacionada con el crecimiento, proteína a relacionada con el crecimiento, proteína beta relacionada con el crecimiento, proteína gama relacionada con el crecimiento, factor de crecimiento epidérmico de unión a

heparina, factor de crecimiento de hepatocitos, receptor de factor de crecimiento de hepatocitos, factor I de crecimiento tipo insulina, receptor del factor de crecimiento tipo insulina, factor II de crecimiento tipo insulina, proteína de unión al factor de crecimiento tipo insulina, factor de crecimiento de queratinocitos, factor inhibidor de leucemia, receptor alfa del factor inhibidor de leucemia, factor de crecimiento nervioso, receptor del factor de crecimiento nervioso, neurotrofina-3, neurotrofina-4, factor de crecimiento de placenta, factor de crecimiento de placenta 2, factor de crecimiento celular endotelial derivado de plaquetas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, cadena del factor A de crecimiento derivado de plaquetas, factor AA de crecimiento derivado de plaquetas, factor AB de crecimiento derivado de plaquetas, cadena del factor B de crecimiento derivado de plaquetas, factor BB de crecimiento derivado de plaquetas, receptor a del factor de crecimiento derivado de plaquetas, receptor beta del factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de estimulación de crecimiento de células pre-B, factor de células madre, receptor del factor de células madre, factor de crecimiento transformante alfa, factor de crecimiento transformante beta, factor de crecimiento transformante beta 1, factor de crecimiento transformante beta 1,2, factor de crecimiento transformante beta 2, factor de crecimiento transformante beta 3, factor de crecimiento transformante beta 5, factor de crecimiento transformante beta 1 latente, proteína de unión beta I al factor de crecimiento transformante, proteína de unión beta II al factor de crecimiento transformante, proteína de unión beta III al factor de crecimiento transformante, receptor del factor de necrosis tumoral tipo I, receptor del factor de necrosis tumoral tipo II, receptor del activador de plasminógenos tipo urocinasa y proteínas quiméricas y fragmentos biológica o inmunológicamente activos de los mismos.

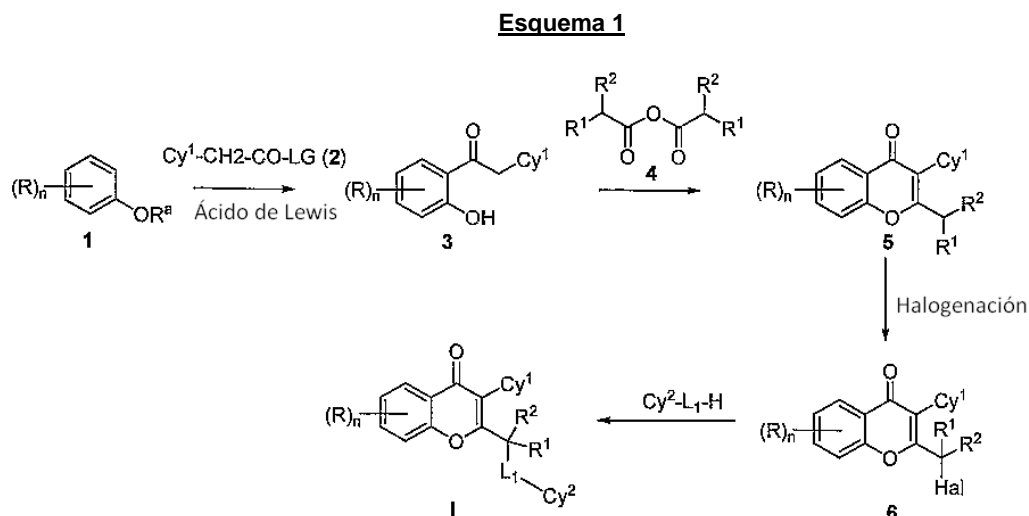
La siguiente metodología general descrita en el presente documento proporciona la forma y el proceso para hacer y usar el compuesto de la presente invención y es ilustrativa más que taxativa. También se pueden concebir modificaciones adicionales a la metodología proporcionada y además métodos nuevos para lograr y cumplir el efecto de la invención. Por consiguiente, se debería entender que puede haber otras modalidades que estén dentro alcance de la invención como se define por la memoria descriptiva en el presente documento.

Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los que se especifican anteriormente en la Tabla 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. No se debería considerar que la presente invención está limitada a los mismos.

**Método general para preparar los compuestos de la invención**

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por los siguientes procesos. A menos que se indique lo contrario, se debe entender que las variables (por ej., R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L<sub>1</sub>, Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup>), cuando se usan en las fórmulas a continuación, presentan esos grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (I). Estos métodos se pueden aplicar de manera similar a otros compuestos de fórmula IA, IA-I, IA-II, IA-III y/o IA-IV.

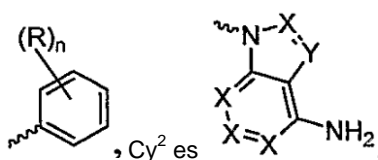
Esquema 1: Este esquema proporciona un proceso general para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) donde todas las variables R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, L<sub>1</sub>, Cy<sup>1</sup> y Cy<sup>2</sup> son como se describe anteriormente con respecto a la fórmula (I)



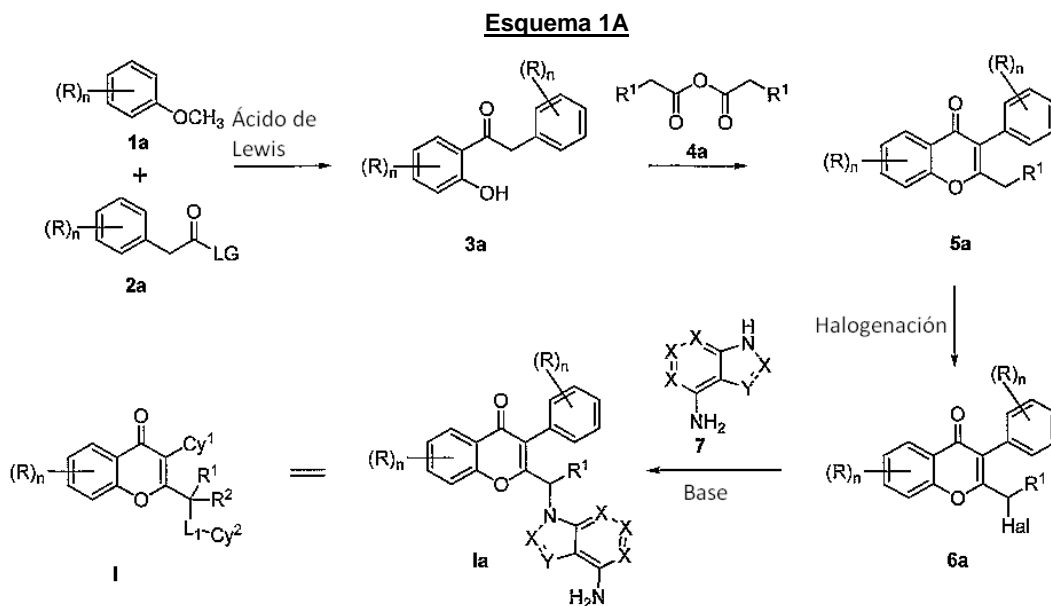
Compuesto de fórmula (1) donde Ra es hidrógeno o alquilo se puede convertir en el compuesto de fórmula (3) mediante la reacción con un compuesto de fórmula (2) donde LG es un grupo saliente tal como un halógeno o un grupo acilo en presencia de un ácido de Lewis tal como cloruro de aluminio o trifluoruro de boro. El compuesto de fórmula (3) se puede convertir en el compuesto de fórmula (5) mediante acilación Kostanecki, es decir, mediante el tratamiento con un anhídrido de fórmula (4), donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir en presencia de una base. (Véase Von Kostanecki, S., Rozycki, A., en Ber. 1901, 34, 102 y por Baker, W. en J. Chem.

Soc, 1933, 1381). El compuesto de fórmula (5) puede convertirse entonces en un compuesto de fórmula (6) usando una condición de halogenación adecuada que es conocida por los expertos en la materia. Por ejemplo, al usar bromo en un disolvente polar tal como ácido acético o N,N-dimetilformamida o al usar una N-halosuccinimida en presencia de un iniciador de radical adecuado tal como azabis(isobutironitrilo) o peróxido de benzoilo. Los compuestos de fórmula (6) se pueden hacer reaccionar entonces con un compuesto de fórmula  $Cy^2-L_1-H$  en presencia de una base inorgánica adecuada tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio o una base orgánica tal como trietilamina o N,N-diisopropiltilamina para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$ ,  $Cy^1$  es arilo sustituido o sin sustituir monocíclico o bicíclico y  $L_1$ ,  $R$  y  $Cy^2$  son los mismos que se describen anteriormente con respecto a la fórmula (I).

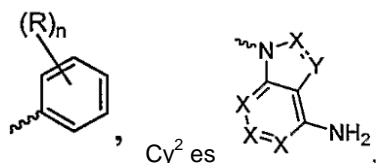
Esquema 1A: Este esquema proporciona un proceso general para la síntesis de un compuesto de fórmula (I) donde  $Cy^1$  es



X es  $CR^a$  o N y todas las variables R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $L_1$  y  $R^a$  son como se describe anteriormente con respecto a la fórmula (I).

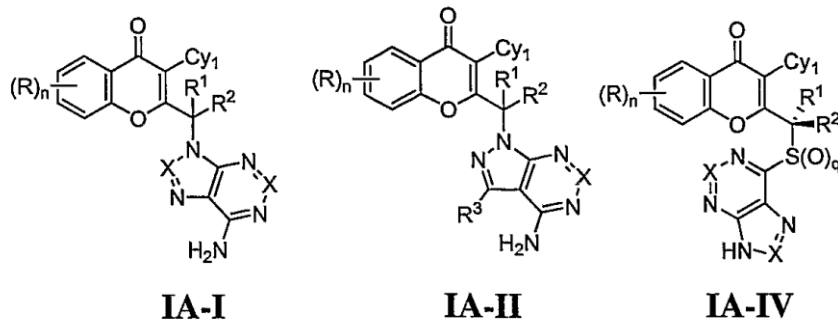


Al comenzar con un derivado de anisol adecuado (1a) y un derivado de ácido fenilacético (2a), los compuestos de fórmula (6a) se pueden sintetizar como se describe en el esquema 1 para la síntesis del compuesto de fórmula (6). El compuesto de fórmula (6a) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (7) donde X se elige de CH o N y una aparición diferente de X puede ser igual o diferente e Y se elige de N, CH, C-Hal o C-Ar o C-Het en presencia de una base para proporcionar el compuesto deseado de fórmula (I) donde  $Cy^1$  es



X es  $CR^a$  o N y todas las variables R,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $L_1$  y  $R^a$  son como se describe anteriormente con respecto a la fórmula (I).

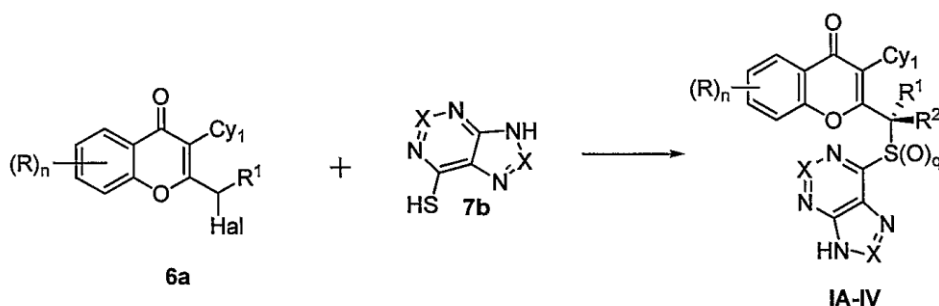
El uso de metodologías similares como se describe anteriormente en el Esquema 1 y 1A con algunas modificaciones como las conocen los expertos en la materia se puede hacer para sintetizar compuestos de fórmula IA-I y/o IA-II



donde se debe entender que las variables presentan aquellos grupos descritos anteriormente con respecto a la fórmula **IA-I**, **IA-II** y/o **IA-IV** usando intermedios y reactivos adecuados.

5

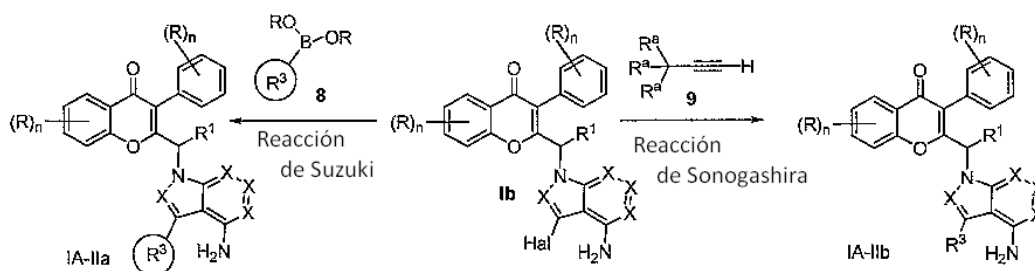
Por ejemplo, como se ilustra a continuación



**Esquema 1B:** Este esquema proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula **IA-II** donde  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o sin sustituir,  $R^3$  es arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir,  $Cy^1$  es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir y  $R$  es el mismo que se describe anteriormente con respecto a la fórmula (I)

15

**Esquema 1B**



20

25

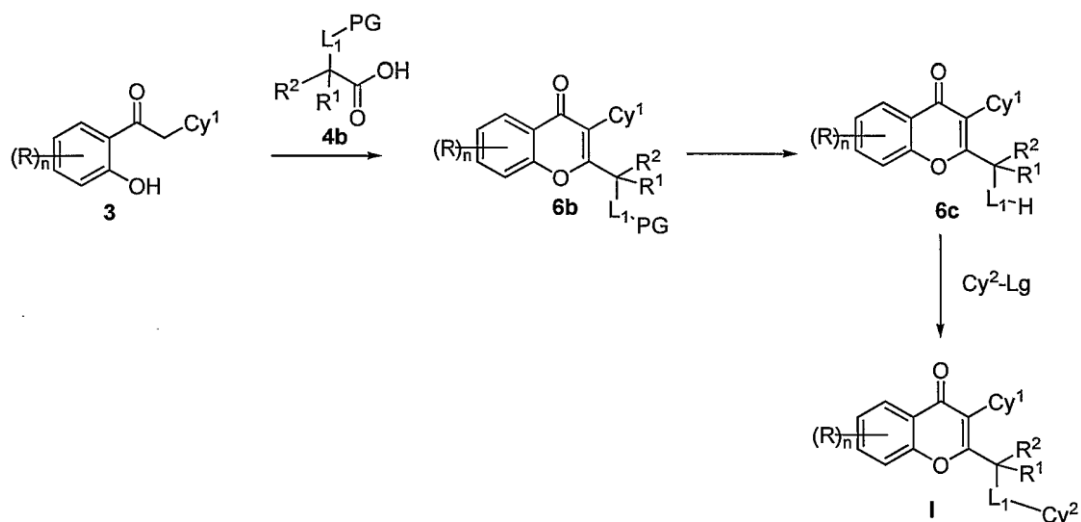
Tal como se ilustra en el esquema 1B, un compuesto de fórmula (1a) donde  $Y = C-Hal$ , es decir, el compuesto de fórmula (1b) se puede someter también a reacción de Suzuki para dar el compuesto de fórmula (**IA-IIa**) donde  $R^3$  es arilo o heteroarilo sustituido o sin sustituir. Por lo tanto, un compuesto de fórmula (1b) se puede hacer reaccionar con un ácido borónico o su éster de fórmula (8), donde el anillo  $R^3$  es un arilo sustituido o sin sustituir o anillo heteroaromático, en presencia de un catalizador de paladio adecuado tal como *tetraquis*(trifenilfosfina)paladio (0) o [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio (II) en presencia de una base tal como un carbonato de metal alcalino para proporcionar un compuesto de fórmula (**IA-IIa**). De manera alternativa, en condiciones de reacción de Sonogashira, un compuesto de fórmula (1b) se puede hacer reaccionar con un compuesto de fórmula (9) donde  $R^a$  es el mismo que se describe anteriormente con respecto a la fórmula (I), en presencia de un catalizador de paladio, para dar el compuesto de fórmula (**IA-IIb**) donde  $R^3$  es alquilo sustituido o sin sustituir. La reacción de Sonogashira se pueden realizar en condiciones térmicas estándar u opcionalmente también se pueden asistir por irradiación en microondas.

30

**Esquema 2:** Este esquema proporciona un método para la preparación del compuesto de fórmula I donde  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o sin sustituir,  $Cy^1$  es arilo monocíclico sustituido o sin sustituir y  $L_1$ ,  $R$  y  $Cy^2$

son los mismos que se describen anteriormente con respecto a la fórmula (I).

### Esquema 2

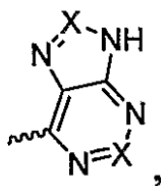


5

El Compuesto de fórmula (3) se pueden convertir en el compuesto de fórmula (6b) al hacerlo reaccionar con un compuesto de fórmula (4b) donde  $L_1$  es un heteroátomo que contiene un grupo funcional y PG es un grupo protector en presencia de un reactivo de acoplamiento de éster tal como 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) o 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU). La desprotección de un compuesto de fórmula (6b) puede dar un compuesto de fórmula (6c). El compuesto de fórmula (6c) se pueden hacer reaccionar entonces con un compuesto de fórmula  $Cy^2-Lg$  donde Lg es un buen grupo saliente tal como halógeno en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio o hidruro de sodio para proporcionar los compuestos deseados de fórmula (I) donde  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno o alquilo  $C_1-C_6$  sustituido o sin sustituir,  $Cy^1$  es arilo sustituido o sin sustituir monocíclico y  $L_1$ , R y  $Cy^2$  son los mismos que se describen anteriormente con respecto a la fórmula (I).

20

**Esquema 2A:** Este esquema proporciona un método para la preparación de un compuesto de fórmula IA-IIIa donde  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$  sustituido o sin sustituir,  $Cy^1$  es fenilo sustituido o sin sustituir,  $Cy^2$  es

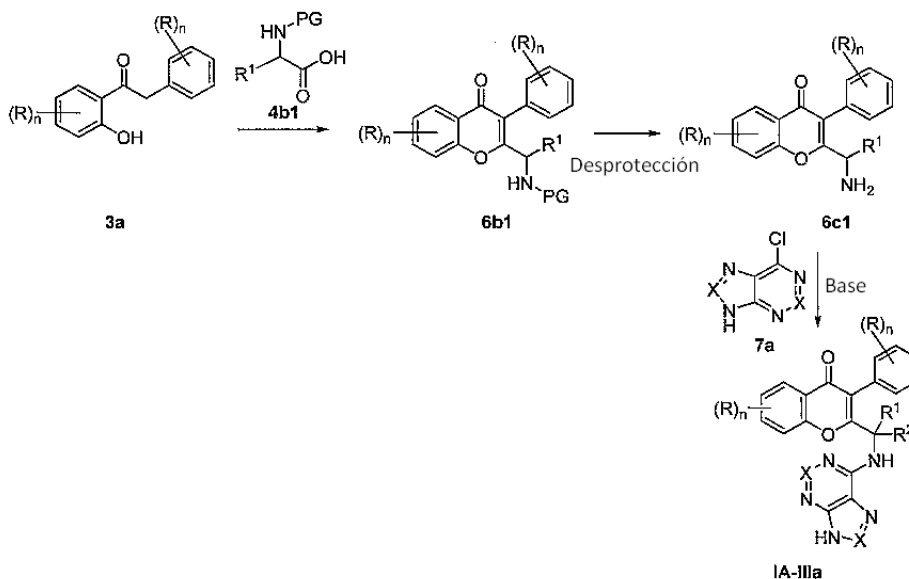


$L_1$  es NH y R, n y  $Cy^2$  son los mismos que se describen anteriormente con respecto a la fórmula (IA-III).

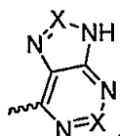
25



## Esquema 2A

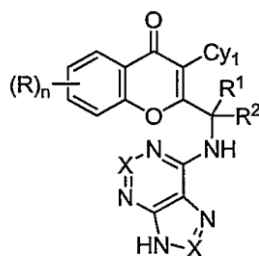


- 5 El compuesto de fórmula (3a) se puede hacer reaccionar con un aminoácido protegido con N de fórmula (4b1) en presencia de un reactivo de acoplamiento de éster tal como 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HATU) o 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU) para dar el compuesto de fórmula (6b1). El grupo protector de amina de (6b1) se puede retirar para dar el compuesto de fórmula (6c1). El Compuesto de fórmula (6c1) tras la reacción con un compuesto de fórmula (7a) puede dar el compuesto de fórmula (IA-IIIa) donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir, Cy<sup>1</sup> es fenilo sustituido o sin sustituir, Cy<sup>2</sup> es
- 10



- 15 L<sup>1</sup> es NH y R, n y Cy<sup>2</sup> son los mismos que se describen anteriormente con respecto a la fórmula (IA-III). Opcionalmente, el acoplamiento de (6c1) con un compuesto de fórmula (7a) se pueden realizar en ausencia de una base con la asistencia de una irradiación de microondas.

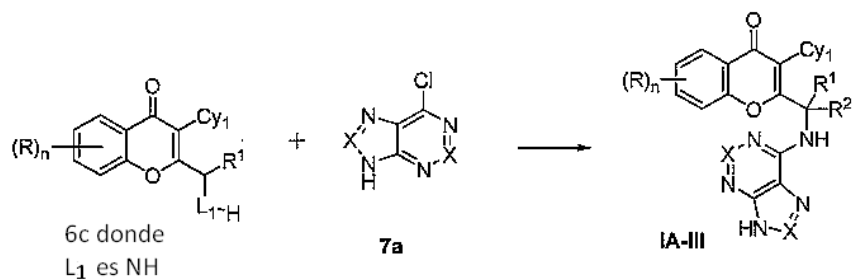
- 20 Usando metodologías similares a las descritas anteriormente en el Esquema 2 y 2A con algunas modificaciones como las conocen los expertos en la materia se pueden usar para sintetizar los compuestos de fórmula IA-III.



## IA-III

- 25 donde se debe entender que las variables presentan aquellos grupos descritos anteriormente con respecto a la fórmula IA-III y/o IA-IV usando intermedios y reactivos adecuados.

Por ejemplo, como se ilustra a continuación



### Experimental

5

A menos que se mencione lo contrario, el procesamiento implica la distribución de la mezcla de reacción entre las fases acuosa y orgánica indicada entre paréntesis, la separación y el secado sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> de la capa orgánica y la evaporación del disolvente para dar un residuo. TA implica temperatura ambiente (25-28 °C).

10 Cada uno de los términos "disolvente", "disolvente orgánico" o "disolvente inerte" significa un disolvente inerte en las condiciones en que la reacción se describe junto con eso, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), dietiléter, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones descritas en el presente documento son disolventes orgánicos inertes. A menos que se  
15 especifique lo contrario, por cada gramo del reactivo limitante, un cc (o ml) de disolvente constituye un volumen equivalente.

El aislamiento y la purificación de las entidades químicas y los intermedios descritos en el presente documento se pueden efectuar, si se desea, por cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado tal como, por  
20 ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía de capa fina o cromatografía de capa gruesa o una combinación de estos procedimientos. Las ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados se pueden hacer mediante referencia a los ejemplos descritos a continuación. Sin embargo, también se pueden usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes. A menos que se establezca lo contrario, la purificación implica cromatografía en columna usando gel de sílice como la fase  
25 estacionaria y una mezcla de éter de petróleo (hirviendo a 60-80 °C) y acetato de etilo o diclorometano y metanol de polaridad adecuada como las fases móviles.

Cuando se desea, los isómeros (R) y (S) de los compuestos de la presente invención, si están presentes, se pueden resolver por métodos conocidos por los expertos en la materia, por ejemplo mediante la formación de complejos o sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; mediante la formación de  
30 derivados diastereoisoméricos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía gas-líquido o líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, reducción u oxidación enzimática, seguido por separación de los enantiómeros modificados y no modificados o cromatografía gas-líquida o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como sílice con un  
35 ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. De manera alternativa, un enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos o mediante la conversión de un enantiómero en otro mediante transformación asimétrica.

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden poner en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácidos correspondientes.  
40

Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos y otros reactivos están comercialmente disponibles, por ej., de Sigma Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar () o se pueden preparar fácilmente por los expertos en la  
45 materia usando metodología sintética comúnmente empleada. Por ejemplo, diversos ácidos borónicos que se usan se pueden obtener comercialmente de diversas fuentes.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar generalmente mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles en la síntesis de estas entidades químicas son tanto  
50 fácilmente aparentes como accesibles para los expertos en la materia relevante, con base en el presente documento descripción.

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar mediante una combinación apropiada de métodos sintéticos conocidos en la técnica. La discusión a continuación se ofrece para ilustrar algunos de los diversos métodos disponibles para usarse al hacer los compuestos de la invención y no pretende limitar el alcance de reacciones o

secuencias de reacción que se pueden usar en la preparación de compuestos de la presente invención.

Los ejemplos y las preparaciones proporcionadas a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado de forma alguna por el alcance de los siguientes ejemplos y preparaciones. En los siguientes ejemplos, las moléculas con un único centro quiral, a menos que se especifique lo contrario, existen como una mezcla racémica. Aquellas moléculas con dos o más centros quirales, a menos que se especifique lo contrario, existen como una mezcla racémica de diastereómeros. Se pueden obtener enantiómeros/diastereómeros únicos mediante métodos conocidos por los expertos en la materia.

**Intermedio 1: 1-(5-Bromo-2-hidroxifenil)-2-feniletanona:**

Se disolvió ácido fenilacético (1,09 g, 8,0 mmol) en 5 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (1,01 g, 8,0 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 5 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-bromoanisol (1 g, 5,34 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (1,06 g, 8,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para proporcionar el compuesto como un sólido de color blanco (1 g, 66 % de rendimiento). PF: 83-86 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 11,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,32 (t, 2H), 7,29 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H).

**Intermedio 2: 6-Bromo-2-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona:**

El intermedio 1 (8,9 g, 30,56 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (59 ml) y acetato de sodio (17,5 g, 213 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (9,4 g, 97 % de rendimiento). PF: 119-121 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 11,3, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (t, 2H), 7,39 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

**Intermedio 3: 6-Bromo-2-(bromometil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio 2 (4,5 g, 14,27 mmol) en tetracloruro de carbono (60 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (2,5 g, 14,27 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (45 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se cristalizó a partir de acetato de etilo:éter de petróleo (5:95) para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (3,3 g, 59 % de rendimiento). PF: 172-175 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,36 (m, 6H), 4,23 (s, 2H).

**Intermedio 4: 2-Metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio 2 (3 g, 9,51 mmol) en etanol (30 ml), se le añadieron formato de amonio (6 g, 95,18 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 300 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 % de solución de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,98 g, 86 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,17 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,61 (dt, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,38-7,28 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 2,25 (s, 3H).

**Intermedio 5: 2-(Bromometil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio 4 (1,9 g, 8,07 mmol) en tetracloruro de carbono (30 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,43 g, 8,07 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (20 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,62 g, 65 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53-7,41 (m, 4H), 7,35 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,37 (s, 2H).

**Intermedio 6: 1-(5-Bromo-2-hidroxifenil)-2-(4-fluorofenil)etanona:**

Se disolvió ácido 4-fluoro fenilacético (12,3 g, 79,79 mmol) en 30 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (10,17 g, 79,79 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 30 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-bromoanisol (10 g, 53,47 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (10,6 g, 79,79 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó

durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (6,1 g, 37 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12,05 (s, 1H), 7,96 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,24 (dt, J = 5,4, 1,9 Hz, 2H), 7,09 (dt, J = 8,6, 2,1 Hz, 2H), 6,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H).

**Intermedio 7: 6-Bromo-3-(4-fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona:**

El intermedio **6** (6,1 g, 19,73 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadió anhídrido acético (40 ml) y acetato de sodio (11,3 g, 137,75 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (4,1 g, 63 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 7,17 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

**Intermedio 8: 6-Bromo-2-(bromometil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio **7** (2 g, 6,00 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,06 g, 5,95 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (20 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,20 g, 50 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,38 (dt, J = 5,4, 2,0 Hz, 2H), 7,20 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 4,22 (s, 2H).

**Intermedio 9: 3-(4-Fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio **7** (1,5 g, 4,50 mmol) en etanol (15 ml), se añadieron formato de amonio (2,8 g, 45,02 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 15 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 4 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 % de solución de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,8 g, 72 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,71 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,35 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 9,5 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H).

**Intermedio 10: 2-(Bromometil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio **9** (0,80 g, 3,146 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,560 g, 3,146 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (8 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,7 g, 67 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,23 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,74 (dt, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,19 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 4,24 (s, 2H).

**Intermedio 11: 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-o-toliletanona:**

Se disolvió ácido 2-metilfenilacético (9,60 g, 64,15 mmol) en 10 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (7 ml, 80,19 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 100 ml de diclorometano. A esta mezcla, se añadió 4-bromoanisol (10 g, 53,47 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (10,6 g, 80,19 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (5,5 g, 33 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,52 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,16 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

**Intermedio 12: 6-bromo-2-metil-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona:**

El intermedio **11** (5,5 g, 16,38 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (50 ml) y acetato de sodio (9,40 g, 114,69 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (1,8 g, 30 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,26 (m, 3H), 7,09 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H).

**Intermedio 13: 6-Bromo-2-(bromometil)-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **12** (0,20 g, 0,607 mmol) en ácido acético (3 ml), se le añadió bromo (0,03 ml, 1,21 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Después de 3 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se inactivó mediante la adición de agua. El precipitado formado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,176 g, 71 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,3 Hz), 7,12 (d, J = 7,5 Hz) (total 1H), 4,20 (d, J = 10,8 Hz), 4,08 (d, J = 10,7 Hz) (total, 2H), 2,17 (s, 3H).

**Intermedio 14: 6-Bromo-2-etil-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **1** (2,0 g, 6,86 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (16 ml) y anhídrido propiónico (2,80 g, 21,50 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 22 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,78 g, 31 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,27 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,55 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,19 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

**Intermedio 15: 6-Bromo-2-(1-bromoetil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **14** (1,0 g, 3,03 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,540 g, 3,03 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (5 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,6 g, 50 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,32 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 2H), 4,97 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,96 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

**Intermedio 16: 1-(6-bromo-4-oxo-3-fenil-4H-cromen-2-il)etilcarbamato de (S)-terc-butilo**

A una solución del intermedio **1** (5 g, 17,17 mmol) en diclorometano (50 ml), se le añadió trietilamina (5,2 g, 51,52 mmol) seguido por L-N-Boc-Alanina (3,5 g, 18,89 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (13 g, 34,34 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,6 g, 21 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,29 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 4,49 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

**Intermedio 17: (S)-2-(1-aminoetil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **16** (0,81 g, 1,821 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml, 18,21 mmol) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color amarillo (0,675 g). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,46 (m, 4H), 7,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 3,78 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 1,29 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

**Intermedio 18: (6-Bromo-4-oxo-3-fenil-4H-cromen-2-il)metilcarbamato de terc-butilo**

A una solución del intermedio **1** (2 g, 6,86 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió trietilamina (2,08 g, 51,52 mmol) seguido por N-Boc-Glicina (1,3 g, 7,55 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (5,2 g, 13,67 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (1,0 g, 33 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,12 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,476 (m, 4H), 7,31 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 4,06 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

**Intermedio 19: 2-(Aminometil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **18** (0,440 g, 1,02 mmol) en diclorometano (5 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato

de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un líquido de color pardo (0,400 g). El producto bruto se usó en el siguiente paso.

#### 5 **Intermedio 20: 1-(2-Hidroxi-5-metoxifenil)-2-feniletanona**

Se disolvió ácido fenilacético (7,39 g, 54,28 mmol) en 50 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (4,74 ml, 54,28 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 30 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-metoxianisol (10 g, 53,47 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (9,63 g, 72,37 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (4,3 g, 49 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,30 (s, 1H), 7,42 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,33-7,21 (m, 5H), 7,17 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

#### 20 **Intermedio 21: 6-Metoxi-2-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **20** (4 g, 16,51 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (40 ml) y acetato de sodio (9,48 g, 115,57 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (3 g, 68 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,60 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,29 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

#### 25 **Intermedio 22: 2-(Bromometil)-6-metoxi-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **21** (2,0 g, 7,501 mmol) en tetracloruro de carbono (25 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,30 g, 7,510 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (25 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (2,6 g). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,68 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,53 (m, 5H), 7,34 (d, J = 6,7, 2H), 4,36 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

#### 35 **Intermedio 23: 1-(5-Bromo-2-hidroxifenil)-2-(2-fluorofenil)etanona**

Se disolvió ácido 2-fluorofenilacético (2,96 g, 19,24 mmol) en 50 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (2,1 ml, 24,05 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 30 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-bromoanisol (3,0 g, 16,03 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (3,21 g, 24,05 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (4,0 g, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 11,97 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 2,31 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H).

#### 45 **Intermedio 24: 6-Bromo-2-etil-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **23** (1,1 g, 3,55 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (10 ml) y anhídrido propiónico (1,44 g, 11,13 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 22 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,800 g, 65 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 2,54 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

#### 55 **Intermedio 25: 6-Bromo-2-(1-bromoetil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromo-4-ona**

A una solución del Intermedio **24** (0,620 g, 1,785 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,317 g, 1,785 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (15 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino que consistía en dos atropisómeros (0,625 g). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,13 (t, J = 2,3 Hz, 1H), [8,07 (dd, J = 2,4, 1,0 Hz), 8,04 (dd, J = 2,5, 1,1 Hz), 1H], 7,81 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), [4,99 (c, J = 6,8 Hz), 4,93 (c, J = 6,8 Hz),

1H], [1,99 (c,  $J = 6,8$  Hz), 1,44 (c,  $J = 6,8$  Hz), 3H].

**Intermedio 26: 6-Bromo-3-(2-fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona**

5 El intermedio **23** (5 g, 16,17 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (40 ml) y acetato de sodio (9,2 g, 82,03 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (3,81 g, 71 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,34 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,8, 2,2$  Hz, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 7,18 (t,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

**Intermedio 27: 6-Bromo-2-(bromometil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Intermedio **26** (2,0 g, 6,00 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,0 g, 6,00 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (25 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (1,86 g). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,34 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,82 (dd,  $J = 8,9, 2,3$  Hz, 1H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 6,2$  Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 20 [4,22 (d,  $J = 11,0$  Hz), 4,17 (d,  $J = 11,1$  Hz), 2H].

**Intermedio 28: 2-Etil-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

25 A una solución del Intermedio **24** (1,0 g, 3,03 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (1,9 g, 30,14 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 100 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 4 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 % de solución de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,50 g, 66 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,24 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,68 (dt,  $J = 8,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 5H), 7,28 (dd,  $J = 8,3, 1,4$  Hz, 2H), 2,62 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

**Intermedio 29: 2-(1-Bromoetil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

35 A una solución del Intermedio **28** (0,550 g, 2,20 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,392 g, 2,20 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (5 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color amarillo (0,680 g, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,24 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 1H), 7,74 (dt,  $J = 7,2, 1,6$  Hz, 1H), 7,57 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 40 7,49-7,26 (m, 6H), 4,99 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,99 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H).

**Intermedio 30: 6-Bromo-3-fenil-2-propil-4H-cromen-4-ona**

45 El intermedio **1** (3,0 g, 10,30 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (30 ml) y anhídrido butírico (5,12 g, 32,37 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 22 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (2,0 g, 56 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,10 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,97 (dd,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,26 (dd,  $J = 8,2, 1,3$  Hz, 2H), 2,49 (t,  $J = 1,6$  Hz, 2H), 1,66 (m, 2H), 0,84 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

**Intermedio 31: 3-fenil-2-propil-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución del Intermedio **30** (1,5 g, 4,37 mmol) en etanol (15 ml), se le añadieron formato de amonio (2,7 g, 43,70 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 100 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 % de solución de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,43 g, 60 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,24 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,68 (dt,  $J = 7,2, 1,6$  Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 5H), 7,27 (dd,  $J = 7,2, 1,5$  Hz, 2H), 2,57 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

**Intermedio 32: 2-(1-Bromopropil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **31** (0,900 g, 3,40 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,606 g, 3,40 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (9 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,880 g, 75 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,24 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (dt, *J* = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,49-7,20 (m, 6H), 4,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,33 (m, 2H), 0,97 (d, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**Intermedio 33: 1-(5-Bromo-2-hidroxifenil)-2-(3-fluorofenil)etanona**

Se disolvió ácido 3-fluorofenilacético (4,90 g, 32,07 mmol) en 50 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (3,5 ml, 40,08 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 50 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-bromoanisol (5,0 g, 26,72 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (5,3 g, 40,08 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (6,6 g, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12,02 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57 (dd, *J* = 8,9, 2,4, 1 Hz, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,90 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H).

**Intermedio 34: 6-Bromo-2-etil-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **33** (3,0 g, 9,70 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (30 ml) y anhídrido propiónico (3,94 g, 30,37 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,30 g, 39 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,51 (c, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,25 (dt, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 12,2 Hz, 2H), 2,57 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

**Intermedio 35: 2-Etil-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **34** (1,0 g, 2,88 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (1,81 g, 28,80 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un aceite incoloro (0,792 g). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dt, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,15 (t, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,55 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Intermedio 36: 2-(1-Bromoetil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **35** (0,700 g, 2,60 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,464 g, 2,60 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (0,820 g, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (dt, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (dt, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 5,02 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

**Intermedio 37: 3-(2-Fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **26** (0,5 g, 1,50 mmol) en etanol (5 ml), se le añadieron formato de amonio (0,945 g, 15,0 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 40 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,302 g, 79 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,37 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 2,26 (s, 3H).



**Intermedio 38: 2-(Bromometil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **37** (0,300 g, 1,17 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se añadió N-bromosuccinimida (0,210 g, 1,17 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (15 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (0,281 g, 71 % de rendimiento).

**Intermedio 39: 2-Etil-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **24** (0,770 g, 2,21 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (1,39 g, 22,18 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 60 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanco (0,560 g, 94 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (dt, *J* = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 2H), 2,52 (m, 2H), 1,19 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

**Intermedio 40: 2-(1-Bromoetil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **39** (0,600 g, 2,27 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,404 g, 2,27 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (15 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (0,420 g, 53 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,92 (dt, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), [4,99 (c, *J* = 6,8 Hz), 4,93 (c, *J* = 6,7 Hz), 1H], [2,00 (d, *J* = 6,8 Hz), 1,95 (d, *J* = 6,8 Hz), 3H].

**Intermedio 41: 6-Bromo-3-(2-fluorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **23** (2,0 g, 6,46 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (20 ml) y anhídrido butírico (3,19 g, 20,25 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,60 g, 69 % de rendimiento).

**Intermedio 42: 3-(2-Fluorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **41** (1,60 g, 4,43 mmol) en etanol (15 ml), se le añadieron formato de amonio (2,79 g, 63,03 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 130 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color pardo (1,0 g, 81 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,34 (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,68 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,17 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

**Intermedio 43: 2-(1-Bromopropil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **42** (1,00 g, 3,59 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,639 g, 3,59 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (15 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (0,700 g, 54 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (m, 3H), [4,69 (t, *J* = 7,6 Hz), 4,64 (t, *J* = 7,5 Hz), 1H], 2,38 (m, 2H), [0,97 (t, *J* = 7,3 Hz), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz), 3H].

**Intermedio 44: 6-Bromo-3-(3-fluorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **33** (3,0 g, 9,70 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (3 ml) y anhídrido butírico (4,55 g, 30,37 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,794 g, 23 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 7,36 (m, 3H), [4,69 (t, *J* = 7,6 Hz), 4,64 (t, *J* = 7,5 Hz), 1H], 2,38 (m, 2H), [0,97 (t, *J* = 7,3 Hz), 0,88 (t, *J* = 7,2 Hz), 3H].

= 2,5 Hz, 1H), 7,98 (dd,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H), 7,69 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,51 (c,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,26 (dt,  $J = 8,7, 2,5$  Hz, 1H), 7,14 (dt,  $J = 9,9, 2,3$  Hz, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,68 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 0,85 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

#### **Intermedio 45: 3-(3-Fluorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **44** (0,750 g, 2,07 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (1,30 g, 20,76 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 2 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,51 g, 87 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,05 (dd,  $J = 8,0, 1,3$  Hz, 1H), 7,83 (dt,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,24 (dt,  $J = 8,9, 2,5$  Hz, 1H), 7,14 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 2,53 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 0,85 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

#### **Intermedio 46: 2-(1-Bromopropil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **45** (0,48 g, 1,70 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,302 g, 1,70 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (0,540 g, 88 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,07 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,89 (dt,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,75 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,57 (c,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 7,32 (dt,  $J = 8,6, 2,5$  Hz, 1H), 7,17 (dt,  $J = 8,4, 2,3$  Hz, 2H), 4,70 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 0,92 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H).

#### **Intermedio 47: 6-Bromo-3-(4-fluorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona**

El intermedio **6** (3,0 g, 9,70 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (30 ml) y anhídrido butírico (4,55 g, 30,37 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (2,55 g, 71 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,33 (d,  $J = 2,3$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H), 7,36 (d,  $J = 8,9$  Hz, 1H), 7,23 (dd,  $J = 8,7, 5,6$  Hz, 2H), 7,15 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 2,55 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,77 (m, 2H), 0,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

#### **Intermedio 48: 3-(4-Fuorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **47** (1,00 g, 2,76 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (1,70 g, 27,60 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,750 g, 96 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,23 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,69 (dt,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,15 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 2,56 (t,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,78 (m, 2H), 0,94 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

#### **Intermedio 49: 2-(1-Bromopropil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **48** (0,700 g, 2,47 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,441 g, 2,47 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (7 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (1,1 g). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,23 (dd,  $J = 8,0, 1,2$  Hz, 1H), 7,74 (dt,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,45 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (t,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,68 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,31 (m, 2H), 0,97 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

#### **Intermedio 50: 1-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-feniletanona**

Se disolvió ácido fenilacético (8,09 g, 59,46 mmol) en 15 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (5,2 ml, 59,46 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 15 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-fluoroanisol (5,0 g, 39,64 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió  $\text{AlCl}_3$  (7,92 g, 59,46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (5,1 g, 56 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  11,43 (s, 1H), 7,77 (dd,  $J = 9,5, 3,2$  Hz, 1H), 7,42 (dt,  $J = 8,7,$

3,2 Hz, 1H), 7,33 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,01 (c,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 4,42 (s, 2H).

**Intermedio 51: 6-Fluoro-3-fenil-2-propil-4H-cromen-4-ona**

5 El intermedio **50** (1,6 g, 6,94 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (16 ml) y anhídrido butírico (3,43 g, 21,72 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,40 g, 71 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,79 (dd,  $J = 10,2, 4,3$  Hz, 1H), 7,73 (dt,  $J = 6,4, 3,1$  Hz, 2H), 7,46 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,26 (dd,  $J = 8,3, 1,5$  Hz, 2H), 2,52 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 1,70 (m, 2H), 0,84 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H).

**Intermedio 52: 2-(1-Bromopropil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Intermedio **51** (1,30 g, 4,60 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,818 g, 4,60 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (1,40 g, 84 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,88 (dd,  $J = 9,2, 4,3$  Hz, 1H), 7,80-7,71 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 3H), 7,29 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2H), 4,68 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 2,34-2,15 (m, 2H), 0,91 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

**Intermedio 53: 6-Bromo-2-etil-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

25 El Intermedio **6** (3,0 g, 9,70 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (30 ml) y anhídrido propiónico (3,94 g, 30,37 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,60 g, 47 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,33 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1H), 7,76 (dd,  $J = 8,8, 2,4$  Hz, 1H), 7,38 (d,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J = 5,5, 2,0$  Hz, 2H), 7,16 (dt,  $J = 11,4, 2,8$  Hz, 2H), 2,61 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,27 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H).

**Intermedio 54: 2-Etil-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

35 A una solución del Intermedio **53** (1,00 g, 2,88 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (1,70 g, 27,60 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,640 g, 83 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm,  $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz):  $\delta$  8,24 (dd,  $J = 8,0, 1,5$  Hz, 1H), 7,69 (dt,  $J = 8,6, 1,7$  Hz, 1H), 7,48 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,41 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,15 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1H), 2,62 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,28 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**Intermedio 55: 2-(1-Bromoetil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45 A una solución del Intermedio **54** (0,600 g, 2,23 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,398 g, 2,23 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (1,10 g) que se toma de esta forma para la siguiente etapa.

**Intermedio 56: 2-Etil-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

55 El Intermedio **50** (3,0 g, 13,63 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (30 ml) y anhídrido propiónico (5,30 g, 40,78 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (2,27 g, 65 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  7,79 (dd,  $J = 7,1, 4,4$  Hz, 1H), 7,73 (dt,  $J = 7,7, 3,1$  Hz, 2H), 7,46 (t,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,27 (dd,  $J = 8,2, 1,4$  Hz, 2H), 2,55 (c,  $J = 7,5$  Hz, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

65

**Intermedio 57: 2-(1-Bromoetil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **56** (1,0 g, 3,72 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,662 g, 3,72 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,37 g). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,89 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,79 (dt, *J* = 8,3, 3,2 Hz, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,3, 3,1 Hz, 2H), 7,51-7,42 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,97 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,96 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

**Intermedio 58: 3-(3-Metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A una solución de 3-Yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,522 g, 2,0 mmol) en DMF (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron ácido 3-metoxifenilborónico (0,395 g, 2,59 mmol) y carbonato de sodio (1,05 g, 10 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,455 g, 0,39 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,130 g, 27 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).

**Intermedio 59: 1-(2-Hidroxifenil)-2-feniletanona**

A una solución del Intermedio **1** (1,00 g, 3,43 mmol) en etanol (10 ml), se le añadieron formato de amonio (2,16 g, 34,34 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 100 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,560 g, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 11,80 (s, 1H), 8,02 (dd, *J* = 5,7, 1,7 Hz, 1H), 7,54 (dt, *J* = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 6,98 (m, 2H), 4,43 (s, 2H).

**Intermedio 60: 6-Bromo-2-etil-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona**

El Intermedio **11** (3,0 g, 9,83 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (25 ml) y anhídrido propiónico (4,00 g, 30,76 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,700 g, 20 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,73 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,22-7,14 (m, 4H), 2,63 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,94 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H).

**Intermedio 61: 2-Etil-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **60** (0,950 g, 2,76 mmol) en etanol (15 ml), se le añadieron formato de amonio (1,73 g, 27,60 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 80 mg) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (0,620 g, 85 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (dt, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,3 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Intermedio 62: 2-(2-Fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)etanona**

A una solución del Intermedio **23** (9,0 g, 29,13 mmol) en etanol (90 ml), se le añadieron formato de amonio (18,3 g, 291,13 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 0,50 g) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 % de solución de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (3,5 g, 52 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 12,08 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, *J* = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H).

**Intermedio 63: carbamato de *terc*-butil(3-(2-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)metilo**

A una solución del intermedio **62** (2 g, 8,68 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió trietilamina (2,6 g, 26,06 mmol) seguido por N-Boc-Glicina (1,8 g, 10,27 mmol). A esta mezcla se añadió HATU (6,6 g, 17,37 mmol) y se

agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,72 g, 23 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 7,0, 1,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 3H), 7,30 (m, 2H), 4,04 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 1,36 (s, 9H).

**Intermedio 64: 2-(Aminometil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

10 A una solución del intermedio **63** (0,700 g, 1,89 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color pardo (0,440 g, 86 %). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 (dt, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,40 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 3,51 (s, 2H).

**Intermedio 65: 2-(3-Fluorofenil)-1-(2-hidroxifenil)etanona**

20 A una solución del Intermedio **33** (11,0 g, 35,58 mmol) en etanol (110 ml), se le añadieron formato de amonio (22,4 g, 355,83 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 0,550 g) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con 10 % de solución de bicarbonato de sodio (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (5,6 g, 70 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,68 (s, 1H), 8,00 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,54 (dt, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,14-7,04 (m, 3H), 6,99 (m, 2H), 4,48 (s, 2H).

**Intermedio 66: 1-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-(2-fluorofenil)etanona**

30 Se disolvió ácido 2-fluorofenilacético (2,0 g, 13,14 mmol) en 20 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (1,66 ml, 13,14 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 20 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-fluoroanisol (1,10 g, 8,76 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (1,75 g, 13,14 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,17 g, 54 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,25 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 9,5, 3,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H).

**Intermedio 67: 2-Etil-6-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

40 El Intermedio **66** (1,1 g, 4,43 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (10 ml) y anhídrido propiónico (1,80 g, 13,86 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,800 g, 63 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,82 (dd, J = 9,0, 4,4 Hz, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 2,56 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

**Intermedio 68: 2-(1-bromoetil)-6-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

50 A una solución del Intermedio **67** (0,790 g, 2,75 mmol) en tetracloruro de carbono (15 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,491 g, 2,75 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color amarillo (0,824 g). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 8 [7,93 (d, J = 4,3 Hz,) 7,91 (d, J = 4,2 Hz, 1H], 7,83 (dt, J = 8,2, 3,1 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,41 (m, 3H), [5,00 (c, J = 6,9 Hz) , 4,93 (c, J = 6,9 Hz, 1H], [1,99 (d, J = 6,9 Hz), 1,95 (d, J = 6,8 Hz), 3H).

**Intermedio 69: 1-(5-bromo-2-hidroxifenil)-2-(3,5-difluorofenil)etanona**

60 Se disolvió ácido 3,5-difluorofenilacético (5,0 g, 29,0 mmol) en 50 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadieron cloruro de oxalilo (3,8 ml, 43,57 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 50 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-bromoanisol (5,42 g, 29,0 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (5,80 g, 47,57 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo,

se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (7,21 g, 77 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,44 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 7,13 (tt, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,02 (m, 3H), 4,50 (s, 2H).

**Intermedio 70: 2-(3,5-Difluorofenil)-1-(2-hidroxifenil) etanona**

A una solución del Intermedio **69** (7,20 g, 22,01 mmol) en etanol (70 ml), se le añadieron formato de amonio (13,8 g, 220,17 mmol) y paladio sobre carbono (10 %, 0,250 g) y la solución se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se filtró a través de celite, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con solución de bicarbonato de sodio al 10 % (100 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (4,1 g, 76 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,58 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dt, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,14 (tt, *J* = 7,5, 2,2 Hz, 1H), 7,03-6,96 (m, 4H), 4,52 (s, 2H).

**Intermedio 71: 3-(3,5-Difluorofenil)-2-etil-4H-cromen-4-ona:**

El Intermedio **70** (2,0 g, 8,08 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (20 ml) y anhídrido propiónico (3,26 g, 25,2 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (1,65 g, 72 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (dt, *J* = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,30 (tt, *J* = 7,2, 2,2 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,58 (c, *J* = 7,5 Hz, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Intermedio 72: 2-(1-Bromoetil)-3-(3,5-difluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **71** (1,60 g, 5,58 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,994 g, 5,58 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (30 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color pardo (1,95 g, 96 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (dt, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (tt, *J* = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 2H), 5,05 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

**Intermedio 73: 1-(5-Fluoro-2-hidroxifenil)-2-(3-fluorofenil)etanona**

Se disolvió ácido 3-Fluorofenilacético (7,33 g, 47,56 mmol) en 25 ml de diclorometano. A esta mezcla se le añadieron cloruro de oxalilo (7,54 g, 59,46 mmol) y DMF (3 gotas) a 0 °C y se agitó durante 30 minutos. El disolvente se evaporó y se disolvió en 25 ml de diclorometano. A esta mezcla, se le añadió 4-fluoroanisol (5,00 g, 39,64 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. A 0 °C se añadió AlCl<sub>3</sub> (7,95 g, 59,46 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 2 N, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (4,5 g, 45 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,34 (s, 1H), 7,75 (dd, *J* = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 7,42 (m, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,05 (dd, *J* = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H).

**Intermedio 74: 2-Etil-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El Intermedio **73** (3,00 g, 12,08 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron trietilamina (25 ml) y anhídrido propiónico (4,92 g, 37,82 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 24 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se acidificó mediante la adición de una solución de HCl 1 N, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido amarillento (1,80 g, 52 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,80 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 8,0, 6,4 Hz), 7,22 (m, 1H), 7,18 (m, 2H), 2,56 (c, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,20 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

**Intermedio 75: 2-(1-Bromoetil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **74** (1,80 g, 6,28 mmol) en tetracloruro de carbono (20 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (1,11 g, 6,28 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color amarillo (1,25 g, 55 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ

ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,91 (dd, *J* = 9,2, 4,3 Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 8,2, 2,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, *J* = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,32 (dt, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (m, 2H), 5,00 (c, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

**Intermedio 76: 3-(3-fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona**

5 El Intermedio **65** (1,50 g, 6,51 mmol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (15 ml) y acetato de sodio (3,74 g, 45,60 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y se lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (1,1 g, 68 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,24-7,13 (m, 3H), 2,29 (s, 3H).

**Intermedio 77: 2-(bromometil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Intermedio **76** (1,0 g, 3,99 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,711 g, 3,99 mmol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color blanquecino (0,990 g, 74 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,32 (dt, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 4,40 (s, 2H).

**Intermedio 78: 3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

25 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,50 g, 5,74 mmol) en DMF (12 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml), se le añadieron ácido 3-Fluorofenilborónico (1,6 g, 11,49 mmol) y carbonato de sodio (3,0 g, 28,73 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (1,90 g, 1,72 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se neutralizó con HC1 1,5 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,240 g, 18 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,31 (m, 1H).

35 **Intermedio 79: 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,700 g, 2,68 mmol) en DMF (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron ácido 3-fluoro-5-metoxifenilborónico (0,592 g, 3,48 mmol) y carbonato de sodio (1,42 g, 13,40 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,588 g, 0,509 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,260 g, 37 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,93 (td, *J* = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

**Intermedio 80: 3-(4-Fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

50 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,500 g, 1,91 mmol) en DMF (8 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml), se le añadieron ácido 4-fluoro-3-metoxifenilborónico (0,423 g, 2,49 mmol) y carbonato de sodio (1,01 g, 9,57 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,436 g, 0,377 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,240 g, 48 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,64 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H).

60 **Intermedio 81: 3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

65 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en DMF (12 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml), se le añadieron ácido 3-Fluoro-4-metoxifenilborónico (0,781 g, 4,59 mmol) y carbonato de sodio (2,03 g, 19,15 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,872 g, 0,754 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con

metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,136 g, 14 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,45 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

5 **Intermedio 82: 3-(3-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

10 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,700 g, 2,68 mmol) en DMF (10 ml), etanol (6 ml) y agua (6 ml), se le añadieron ácido 3-cloro-5-metoxifenilborónico (0,600 g, 3,21 mmol) y carbonato de sodio (1,40 g, 13,40 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,610 g, 0,528 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,198 g, 27 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,24 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,11 (t, *J* = 2,1 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H).

15 **Intermedio 83: 3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-amina**

20 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en DMF (14 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml), se le añadieron ácido 3-trifluorometoxifenilborónico (1,025 g, 4,97 mmol) y carbonato de sodio (2,02 g, 19,15 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,871 g, 0,754 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,465 g, 41 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,71 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (td, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H).

25 **Intermedio 84: 3-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina**

30 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en DMF (14 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml), se le añadieron ácido 4-metoxifenilborónico (0,873 g, 5,746 mmol) y carbonato de sodio (2,03 g, 19,15 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,871 g, 0,754 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,250 g, 27 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,59 (td, *J* = 9,5, 2,8 Hz, 2H), 7,11 (td, *J* = 11,6, 2,6, 2H), 3,81 (s, 3H).

35 **Intermedio 85: 3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

40 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en DMF (14 ml), etanol (7 ml) y agua (7 ml), se le añadieron ácido 4-fluoro-2-metoxifenilborónico (0,846 g, 4,979 mmol) y carbonato de sodio (2,06 g, 19,15 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,754 g, 0,652 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,350 g, 35 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,46 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 6,91 (dt, *J* = 8,4, 2,4 Hz 1H), 3,78 (s, 3H).

45 **Intermedio 86: 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

50 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,430 g, 1,65 mmol) en DMF (3,6 ml), etanol (1,8 ml) y agua (1,8 ml), se le añadieron ácido 4-cloro-3-metoxifenilborónico (0,400 g, 2,145 mmol) y carbonato de sodio (0,873 g, 19,15 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,374 g, 0,313 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde (0,060 g, 10 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,56 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz 1H), 3,91 (s, 3H).

55 **Intermedio 87: 3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-4-amina**



A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,0770 g, 4,12 mmol) en DMF (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron ácido 2-cloro-5-metoxifenilborónico (1,00 g, 5,364 mmol) y carbonato de sodio (2,186 g, 20,63 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,905 g, 0,783 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde (0,090 g, 16 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,61 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,9 Hz 1H), 7,06 (d, *J* = 2,6 Hz 1H), 3,78 (s, 3H).

#### **Intermedio 88: 3-(3,4-dimetoxifenil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,83 mmol) en DMF (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron ácido 3,4-dimetoxifenilborónico (1,04 g, 5,746 mmol) y carbonato de sodio (2,03 g, 19,15 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,872 g, 0,754 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,220 g, 21 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,46 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,1 Hz 1H), 3,81 (s, 6H).

#### **Intermedio 89: 6-fluoro-2-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

El Intermedio **50** (50 g, 0,217 mol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (424 ml) y acetato de sodio (124 g, 1,51 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y se lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (44 g, 80 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,87 (dd, *J* = 8,3, 3,0 Hz, 1H), 7,47-7,35 (m,5H), 7,29 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

#### **Intermedio 90: 2-(bromometil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona:**

A una solución del Intermedio **89** (44 g, 0,16 mol) en tetracloruro de carbono (400 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (29,1 g, 0,16 mol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (500 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color amarillo pálido (40,2 g, 75 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): 5 7,87 (dd, *J* = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 7,50-7,37 (m,6H), 4,24 (s, 2H).

#### **Intermedio 91: 6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona**

El Intermedio **73** (24 g, 0,096 mol) se absorbió en un matraz de fondo redondo y a esto se le añadieron anhídrido acético (230 ml) y acetato de sodio (55,2 g, 0,673 mol) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua helada. El sólido formado se filtró y se lavó con agua. El producto se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (26 g, rendimiento cuant.). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,87 (dd, *J* = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 3H), 7,10-6,99 (m, 3H), 2,33 (s, 3H).

#### **Intermedio 92: 2-(bromometil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **91** (39 g, 0,143 mol) en tetracloruro de carbono (400 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (25,5 g, 0,143 mol) y se calentó hasta 80 °C. Se añadió azobisisobutironitrilo (500 mg) a la mezcla de reacción a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color pardo pálido (27 g, 54 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,87 (dd, *J* = 8,1, 3,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,18-7,10 (m, 3H), 4,23 (s, 2H).

#### **Intermedio 93: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanol**

A una solución helada de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de magnesio (1,7 g, 73,88 mmol) e yoduro de metilo (4,58 ml, 73,88 mmol) en éter dietílico (50 ml), se le añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 g, 24,62 mmol) en éter dietílico (10 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color rojo (5 g, 94 % de

rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,40 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 9,9, 1,9 Hz, 1H), 5,17 (c, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H).

#### **Intermedio 94: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona**

A una solución del intermedio **93** (5,0 g, 22,82 mmol) en DMF (25 ml), se añadió dicromato de piridinio (12,8 g, 34,23 mmol) a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró con celite. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color rojo (4,1 g, 84 % de rendimiento). (4,1 g, 84%yield). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,76 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 5,2, 1,8 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H).

#### **Intermedio 95: 6-bromo-3-metil-1H-indazol**

A una solución del intermedio **94** (3,7 g, 17,04 mmol) en 1,2-etanodiol (25 ml), se añadió hidrato de hidrazina (1,65 ml, 34,09 mmol) a temperatura ambiente y se calentó hasta 165 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (2,5 g, 72 % de rendimiento). (2,5 g, 72%yield). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,74 (s, 1H), 7,67 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

#### **Intermedio 96: 6-bromo-3-metil-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución del Intermedio **95** (10,0 g, 47,39 mmol) en acetonitrilo (100 ml) enfriada a 20 °C, se le añadió Boc-anhídrido (10,3 g, 34,09 mmol) seguido por DMAP (0,579 g, 4,73 mmol) y trietilamina (4,7 g, 47,39 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró y se inactivó con agua y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (10,3 g, 70 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

#### **Intermedio 97: 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol**

A una solución del intermedio **95** (1,0 g, 4,73 mmol) en dioxano (16 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,3 g, 5,21 mmol) y acetato de potasio (0,930 g, 9,47 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfinoferrroceno)dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,387 g, 0,473 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,1 g, 91 % de rendimiento) el cual se usa de esa forma en la etapa siguiente.

#### **Intermedio 98: 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

A una solución del intermedio **96** (2,70 g, 8,67 mmol) en dioxano (44 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (2,4 g, 9,54 mmol) y acetato de potasio (1,70 g, 17,35 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfinoferrroceno)dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,354 g, 0,433 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (2,70 g, 87 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,62 (s, 9H).

#### **Intermedio 99: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ol**

A una solución helada de yoduro de etilmagnesio preparada a partir de magnesio (2,39 g, 98,51 mmol) e yoduro de etilo (7,88 ml, 98,51 mmol) en éter dietílico (50 ml), se le añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (5 g, 24,62 mmol) en éter dietílico (10 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido de color rojo (5,8 g, 99 % de rendimiento) el cual se usa de esa forma en la etapa siguiente.

#### **Intermedio 100: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)propan-1-ona**

A una solución del intermedio **99** (5,8 g, 24,89 mmol) en DMF (30 ml), se le añadió dicromato de piridinio (14,04 g, 37,33 mmol) a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con solución de salmuera y se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido incoloro (4,4 g, 76 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,78 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 2,55

(m,2H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H).

**Intermedio 101: 6-bromo-3-etil-1H-indazol**

5 A una solución del intermedio **100** (3 g, 18,53 mmol) en DMSO (4,5 ml), se le añadió hidrato de hidrazina (17,3 ml, 357,7 mmol) a temperatura ambiente y se calentó hasta 130 °C. Después de 22 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se inactivó con agua y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (3,8 g, 91 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,73 (s, 1H), 7,70 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,66 (d,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,18 (dd,  $J = 8,5, 1,5$  Hz, 1H), 2,92 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**Intermedio 102: 6-bromo-3-etil-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**

15 A una solución del Intermedio **101** (3,0 g, 13,32 mmol) en acetonitrilo (30 ml) enfriada a 20 °C, se le añadió Boc-anhídrido (5,81 g, 26,65 mmol) seguido por DMAP (0,162 g, 1,33 mmol) y trietilamina (1,34 g, 13,32 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró y se inactivó con agua y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro (4,04 g, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,31 (s, 1H), 7,54 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,42 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 2,99 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,71 (s, 9H), 1,42 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**Intermedio 103: 3-etil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de *tert*-butilo**

25 A una solución del intermedio **102** (1,50 g, 4,61 mmol) en dioxano (24 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,40 g, 5,53 mmol) y acetato de potasio (0,9050 g, 9,22 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfinoferroceno) dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,188 g, 0,230 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,46 g, 85 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,47 (s, 1H), 7,86 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 2,98 (c,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 1,62 (s, 9H), 1,31 (s, 12H), 1,30 (t,  $J = 7,6$  Hz, 3H).

**Intermedio 104: 6-bromo-3-hidroxi-3-metilindolin-2-ona**

35 A una solución helada de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de magnesio (1,7 g, 70,78 mmol) e yoduro de metilo (4,40 ml, 70,78 mmol) en éter dietílico (60 ml), se le añadió 6-bromoisatin (4 g, 17,69 mmol) en THF (120 ml) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con HCl diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (4,2 g, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10,34 (s, 1H), 7,23 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,14 (dd,  $J = 7,9, 1,7$  Hz, 1H), 6,93 (d,  $J = 1,6$  Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 1,33 (s, 3H).

**Intermedio 105: 6-bromo-3-metil-1H-indol**

45 A una solución del intermedio **104** (3,0 g, 12,48 mmol) en THF (120 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió boro dimetilsulfuro (2M en THF, 62,44 mmol) y se calentó hasta 50 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con metanol y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (1,15 g, 44 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 10,85 (s, 1H), 7,48 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,12 (t,  $J = 1,1$  Hz, 1H), 7,09 (dd,  $J = 8,4, 1,8$  Hz, 1H), 2,22 (s, 3H).

**Intermedio 106: 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indol**

55 A una solución del intermedio **105** (1,10 g, 5,23 mmol) en dioxano (33 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,60 g, 6,28 mmol) y acetato de potasio (1,54 g, 15,70 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfinoferroceno) dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,128 g, 0,157 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,651 g, 48 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,81 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,28 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

60

**Intermedio 107: 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina**

5 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,70 g, 2,68 mmol) en DMF (10 ml), etanol (6 ml) y agua (6 ml), se le añadieron ácido 2,3-dihidrobenzofuran-5-borónico (0,527 g, 3,21 mmol) y carbonato de sodio (0,852 g, 8,04 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,610 g, 0,528 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,198 g, 29 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,42 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,61(d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H).

**Intermedio 108: 6-bromo-2-metil-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

15 A una solución de 6-bromo-2-metilbencimidazol (1,00 g, 4,737 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriada a 20 °C, se le añadió Boc-anhídrido (1,034 g, 4,737 mmol) seguido por DMAP (0,057 g, 0,473 mmol) y trietilamina (0,479 g, 4,73 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró y se inactivó con agua y el precipitado sólido se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro como una mezcla de dos regioisómeros (1,22 g, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,00 (d, J = 1,9 Hz, 0,53H), 7,80 (d, J = 7,5 Hz, 0,47H), 7,78 (s, 0,47H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 0,53H), 7,47 (m, 1H), 2,69 (s, 1,4H), 2,68 (s, 1,6H), 1,63 (s, 9H).

**Intermedio 109: 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de *terc*-butilo**

25 A una solución del intermedio **108** (0,500 g, 1,606 mmol) en dioxano (24 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,489 g, 1,928 mmol) y acetato de potasio (0,946 g, 9,64 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfinoferrroceno) dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,196 g, 0,241 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo como una mezcla de dos regioisómeros (0,324 g, 56 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,42 (s, 0,65H), 8,15 (s, 0,35H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 0,35H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,9 Hz, 0,65H), 2,88 (s, 3H), 1,72 (s, 5,85H), 1,71 (s, 3,15H), 1,35 (s, 12H).

**Intermedio 110: 4-bromo-2,6-difluorofenol**

35 A una solución de 2,6-difluorofenol (10,0 g, 76,86 mmol) en DMF (60 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (13,68 g, 76,86 mmol) a 0 °C y se agitó a TA durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (15,1 g, 93 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,49 (s, 1H), 7,35 (d, J = 6,2 Hz, 2H).

**Intermedio 111: 5-bromo-1,3-difluoro-2-metoxibenceno**

45 A una solución del intermedio **110** (15,0 g, 71,73 mmol) en acetona (60 ml), se le añadió carbonato de potasio (29,75 g, 215,32 mmol) a 0 °C seguido por yoduro de metilo (22 ml, 358,86 mmol) y se agitó a TA durante 22 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo claro (11 g, 68 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,08 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

**Intermedio 112: 2-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano**

55 A una solución del intermedio **111** (2,0 g, 8,968 mmol) en dioxano (40 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (2,73 g, 10,76 mmol) y acetato de potasio (2,64 g, 26,90 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfinoferrroceno) dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,219 g, 0,269 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un líquido amarillo (2,2 g, 90 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8 7,318 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

**Intermedio 113: 3-(3,5-difluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-4-amina**

65 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,0 g, 3,83 mmol) en DMF (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron el Intermedio **112** (1,55 g, 5,74 mmol) y carbonato de sodio (1,21 g, 11,49 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,221 g, 0,19 mmol) en una atmósfera de

5 nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,210 g, 19 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,66 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,96 (s, 2H), 3,97 (s, 3H).

**Intermedio 114: 6-bromo-1,3-dimetil-1H-indazol(a) y 6-bromo-2,3-dimetil-2H-indazol(b)**

10 A una solución del intermedio **95** (2 g, 9,47 mmol) en THF (30 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió hidruro de sodio (0,454 g, 60 % en queroseno, 11,37 mmol) y se agitó durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (2,0 gl, 14,21 mmol) y se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido incoloro.  
15 Fracción I (**114a**, 0,90 g, 43 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,5, 1,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,44 (s, 3H). Fracción II (**114b**, 0,80 g, 38 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,72 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

**Intermedio 115: 1,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol**

20 A una solución del intermedio **114a** (0,90 g, 4,00 mmol) en dioxano (14 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (1,1g, 4,4 mmol) y acetato de potasio (0,785 g, 8,0 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosferroceno) dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,163 g, 0,200 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,85 g, 78 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,0, 0,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,38 (s, 12H).

**Intermedio 116: 2,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol**

30 A una solución del intermedio **114b** (0,80 g, 3,55 mmol) en dioxano (14 ml), se le añadieron bis(pinacolato)diboro (0,992 g, 3,90 mmol) y acetato de potasio (0,697 g, 7,10 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosferroceno) dicloro paladio.CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,145 g, 0,177 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,80 g, 83 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 1,29 (s, 12H).

**Ejemplo 1**

**2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

40 A una solución de adenina (0,685 g, 5,07mmoles) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,701 g, 5,07 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **3** (1 g, 2,53 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,496 g, 43 % de rendimiento). PF: 207-209 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,92 (dd, J = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 6H), 7,21 (s, 2H), 5,33 (s, 2H). Masa: 448,20 (M+).

**Ejemplo 3**

**2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución del Ejemplo **1** (0,1 g, 0,22 mmol) en metanol (10 ml), se añadió paladio sobre carbono (10 mg) y la solución se hidrogenó a TA a 5 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrogeno durante 3 h. La solución se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,030 g, 37 % de rendimiento). PF: 173-175 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48-7,41 (m, 6H), 7,22 (s, 2H), 5,34 (s, 2H). Masa: 370,05 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 11**

**2-[(9H-Purin-6-iltio)metil]-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 6-mercaptapurina (0,162 g, 0,951 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,131 g, 0,951 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **5** (0,150 g, 0,475 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,061 g, 33 % de rendimiento). PF: 208-209 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,39 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H). Masa: 386,78 (M<sup>+</sup>).

#### 10 **Ejemplo 13**

##### **2-[(9H-Purin-6-iltio)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución de 6-mercaptapurina (0,097 g, 0,570 mmol) en DMF (5 ml), se añadió carbonato de potasio (0,079 g, 0,570 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **3** (0,150 g, 0,380 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0,050 g, 28 % de rendimiento). PF: 214-218 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,54 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,9, 2,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (m 3H), 7,34 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 4,62 (s, 2H). Masa: 465,11 (M<sup>+</sup>).

#### 20 **Ejemplo 14**

##### 25 **2-[(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

30 A una solución de 4-Aminopirazolo[3,4-d]pirimidina (0,102 g, 0,761 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,105 g, 0,761 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **3** (0,150 g, 0,380 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo parduzco (0,031 g, 18 % de rendimiento). PF: 236-240 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,72 (s a, 2H), 7,40 (m 6H), 5,41 (s, 2H). Masa: 449,78 (M<sup>+</sup> +1).

#### 35 **Ejemplo 15**

##### **2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

40 A una solución de adenina (0,0983 g, 0,727 mmol) en DMF (5 ml), se añadió carbonato de potasio (0,125 g, 0,727 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **8** (0,150 g, 0,364 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,030 g, 18 % de rendimiento). PF: 238-242 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 7,22 (s, 2H), 5,34 (s, 2H). Masa: 466,11 (M<sup>+</sup>).

#### 50 **Ejemplo 16**

##### **2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución de adenina (0,121 g, 0,899 mmol) en DMF (5 ml), se añadió carbonato de potasio (0,155 g, 0,899 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **10** (0,150 g, 0,450 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,040 g, 22 % de rendimiento). PF: 212-216 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,78 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,29 (m, 4H), 5,34 (s, 2H). Masa: 388,21 (M+1).

#### 60 **Ejemplo 19**

##### **2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona**

65 A una solución de adenina (0,099 g, 0,735 mmol) en DMF (3 ml), se añadió carbonato de potasio (0,101 g, 0,735 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **13** (0,150 g, 0,367 mmol) y se

agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,046 g, 27 % de rendimiento). PF: 252-255 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31-7,22 (m, 6H), 5,22 (s, 2H), 2,00 (s, 3H). Masa: 463,85 (M+1).

#### **Ejemplo 21**

##### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,266 g, 1,969 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,272 g, 1,969 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **15** (0,400 g, 0,984 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,200 g, 44 % de rendimiento). PF: 230-231 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47 (m, 3H), 7,35 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 5,69 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 463,92 (M+1).

#### **Ejemplo 22**

##### **2-(1-(9H-Purin-6-iltio)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 6-mercaptapurina (0,251 g, 1,477 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,255 g, 1,846 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **15** (0,300 g, 0,738 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde claro (0,130 g, 37 % de rendimiento). PF: 234-237 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,54 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39 (m, 4H), 7,26 (s, 2H), 5,47 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,79 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 478,83 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 23**

##### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **21** (0,080 g, 0,173 mmol) en metanol (10 ml), se le añadió paladio sobre carbono (10 %, 16 mg) y la solución se hidrogenó a TA a 5 kg/cm<sup>2</sup> de presión de hidrogeno durante 24 h. La solución se filtró a través de celite y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,025 g, 38 % de rendimiento). PF: 254-257 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,83 (dt, J = 7,3, 1,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (m, 4H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 5,67 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 384,19 (M+1).

#### **Ejemplo 24**

##### **(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **17** (0,20 g, 0,581 mmol) en *terc*-butanol (6 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,162 mmol) y 6-bromopurina (0,087 g, 0,435 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,065 g, 24 % de rendimiento). PF: 151-154 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,94 (s, 1H), 8,09 (s a, 3H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 6H), 5,22 (t a, 1H), 1,82 (d, J = 6,4 Hz, 3H). Masa: 463,99 (M+1).

#### **Ejemplo 25**

##### **2-(1-(9H-purin-6-ilamino)metil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **19** (0,20 g, 0,605 mmol) en *terc*-butanol (4 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,2 ml, 1,211 mmol) y 6-bromopurina (0,096 g, 0,484 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,065 g, 24 % de

rendimiento). PF: 151-154 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,90 (s, 1H), 8,20 (ms, 4H), 7,91 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 6H), 4,64 (sa, 2H). Masa: 448,17 (M+).

### **Ejemplo 26**

#### **2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 4-Aminopirazolo[3,4-d]pirimidina (0,299 g, 2,215 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,382 g, 2,769 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **15** (0,450 g, 1,107 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,80 g, 16 % de rendimiento). PF: 239-240 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,10 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (s a, 2H), 7,60 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,31 (s a, 3H), 7,12 (s a, 2H), 5,83 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 461,96 (M+).

### **Ejemplo 27**

#### **2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-metoxi-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,234 g, 1,738 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,240 g, 1,738 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **22** (0,300 g, 0,869 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo pálido (0,052 g, 15 % de rendimiento). PF: 197-198 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,47 (m, 7H), 7,35 (dd, J = 9,0, 3,1 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,83 (s, 3H). Masa: 400,03 (M<sup>+</sup> +1).

### **Ejemplo 28**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-bromo-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,190 g, 1,408 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,194 g, 1,408 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **25** (0,300 g, 0,704 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro que consiste en una mezcla de dos atropisómeros (0,082 g, 24 % de rendimiento). PF: 256-258 °C. . RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ [8,47 (s), 8,38 (s), 1H], 8,09 (d, J = 2,5 Hz, 1H), [8,05 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 8,00 (dd, J = 9,0, 2,5 Hz), 1H], [8,01 (s), 7,91 (s), 1H], [7,81 (d, J = 9,0 Hz), 7,69 (d, J = 8,9 Hz), 1H], 7,50 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), [7,22 (s), 7,16 (s), 2H], [5,71 (c, J = 7,0 Hz), 5,64 (c, J = 7,2 Hz), 1H], 1,96 (d, J = 7,2 Hz), 1,86 (d, J = 7,2 Hz), 3H]. Masa: 481,73 (M+1).

### **Ejemplo 29**

#### **2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromo-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,131 g, 0,970 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,133 g, 0,970 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **27** (0,200 g, 0,485 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,031 g, 14 % de rendimiento). PF: 231-233 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,30 (m, 4H), [5,42 (d, J = 16,5 Hz), 5,30 (d, J = 16,5 Hz) 2H]. Masa: 466,23 (M+).

### **Ejemplo 30**

#### **2-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 4-Aminopirazolo[3,4-d]pirimidina (0,279 g, 2,58 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,357 g, 2,58 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **29** (0,340 g, 1,03 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,80 g, 16 % de rendimiento). PF: 226-227 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ



8,09 (s, 1H), 8,04 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (dt,  $J = 8,6, 1,6$  Hz, 1H), 7,58 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 7,5 (t,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 7,31 (s a, 3H), 5,83 (c,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,84 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Masa: 383,40 (M+).

### **Ejemplo 31**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,190 g, 1,408 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,194 g, 1,408 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **32** (0,300 g, 0,704 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,082 g, 24 % de rendimiento). PF: 223-225 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,03 (dd,  $J = 7,9, 1,5$  Hz, 1H), 7,86 (dt,  $J = 7,1, 1,6$  Hz), 7,78 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,51 (m, 4H), 7,33 (dd,  $J = 7,8, 1,6$  Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 5,52 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 2,49 (m, 2H), 0,74 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). Masa: 398,12 (M+1).

### **Ejemplo 32**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,233 g, 1,728 mmol) en DMF (6 ml), se añadió el carbonato de potasio (0,238 g, 1,728 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,300 g, 0,864 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,200 g, 57 % de rendimiento). PF: 155-158 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 7,7, 1,4$  Hz, 1H), 7,84 (dt,  $J = 8,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27-7,19 (m, 5H), 5,70 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 1,90 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). Masa: 402,25 (M+1).

### **Ejemplo 33**

#### **2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,227 g, 1,68 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,232 g, 1,68 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **38** (0,280 g, 0,840 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,046 g, 13 % de rendimiento). PF: 202-205 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,08 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 5,0, 1,8$  Hz, 1H), 7,81 (dt,  $J = 8,5, 1,7$  Hz, 1H), 7,53-7,441 (m, 4H), 7,30 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,26 (d,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), [5,43 (d,  $J = 16,4$  Hz), 5,30 (d,  $J = 16,4$  Hz), 2H]. Masa: 387,83 (M+).

### **Ejemplo 34**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,179 g, 1,32 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,183 g, 1,68 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **40** (0,230 g, 0,662 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,080 g, 30 % de rendimiento). PF: 247-250 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [8,48 (s), 8,39 (s), 1H], [8,05 (s), 7,91 (s), 1H], 8,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,53 (m, 3H), 7,36-7,18 (m, 4H), 5,68 (c,  $J = 7,3$  Hz, 1H), [1,97 (d,  $J = 7,2$  Hz), 1,87 (d,  $J = 7,1$  Hz), 3H]. Masa: 402,32 (M+1).

### **Ejemplo 35**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,524 g, 3,87 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,535 g, 3,87 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **43** (0,700 g, 1,93 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,060 g, 7 % de rendimiento). PF: 160-163 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  [8,57 (s), 8,45 (s), 1H], [8,08 (s), 7,92 (s), 1H], 8,03 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,89 (m, 2H), 7,54 (m, 3H), 7,35-7,17 (m, 4H), [5,48 (t,  $J = 7,9$  Hz), 5,46

(t,  $J = 7,0$  Hz), 1H], 2,48 (m, 2H), [0,82 (t,  $J = 7,4$  Hz), 0,75 (t,  $J = 7,3$  Hz), 3H]. Masa: 416,04 (M+1).

### **Ejemplo 36**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,404 g, 2,99 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,413 g, 2,99 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **46** (0,540 g, 1,49 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo parduzco (0,115 g, 19 % de rendimiento). PF: 102-107 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 7,87 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,52 (t,  $J = 7,6$  Hz, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,18 (d,  $J = 7,4$  Hz, 2H), 5,51 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). Masa: 415,97 (M+).

### **Ejemplo 37**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,389 g, 2,87 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,497 g, 2,87 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **49** (0,520 g, 1,43 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,55 g, 9 % de rendimiento). PF: 223-227 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (dd,  $J = 8,0, 1,6$  Hz, 1H), 7,86 (dt,  $J = 7,1, 1,6$  Hz, 1H), 7,78 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,51 (dt,  $J = 8,0, 1,1$  Hz, 1H), 7,38 (t,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,30 (t,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,23 (s, 2H), 5,50 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 0,76 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). Masa: 416,11 (M+1).

### **Ejemplo 38**

#### **2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)propil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,374 g, 2,76 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,382 g, 2,76 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **52** (0,500 g, 1,38 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,110 g, 19 % de rendimiento). PF: 266-272 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,54 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,92 (dd,  $J = 9,3, 4,3$  Hz, 1H), 7,78 (dt,  $J = 8,6, 3,2$  Hz, 1H), 7,70 (dd,  $J = 8,3, 5,3$  Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, 2H), 7,21 (s, 2H), 5,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 2,39 (m, 2H), 0,74 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H). Masa: 416,11 (M+1).

### **Ejemplo 39**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,412 g, 3,05 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,527 g, 3,81 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **55** (0,530 g, 1,52 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,050 g, 8 % de rendimiento). PF: 210-212 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (dd,  $J = 8,1, 1,5$  Hz, 1H), 7,83 (dt,  $J = 7,1, 1,5$  Hz, 1H), 7,67 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,50 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,30 (t,  $J = 8,9$  Hz, 2H), 7,23 (s, 1H), 5,68 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,90 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). Masa: 402,32 (M+1).

### **Ejemplo 40**

#### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,389 g, 2,88 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,398 g, 2,88 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **57** (0,500 g, 1,44 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,210 g, 36 % de rendimiento). PF: 264-269 °C. RMN <sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz):  $\delta$  8,46 (s, 1H), 8,02 (s, 1H),

7,80 (dd,  $J = 9,1, 4,4$  Hz, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,48 (m, 3H), 7,36 (dd,  $J = 8,0, 1,7$  Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,68 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), 1,88 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H). Masa: 402,11 (M+1).

#### **Ejemplo 41**

##### **2-(1-(4-Amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **58** (0,498 g, 2,06 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,356 g, 2,50 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **29** (0,340 g, 1,03 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,160 g, 32 % de rendimiento). PF: 176-178 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 8,04 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 7,83 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 7,51 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,46 (t,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,12 (m, 4H), 7,06 (dd,  $J = 8,2, 2,3$  Hz, 1H), 5,98 (c,  $J = 6,7$  Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,90 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Masa: 490,10 (M+1).

#### **Ejemplo 42**

##### **2-(1-(4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **41** (0,130 g, 0,265 mmol) en diclorometano (26 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 2,6 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido de color amarillo claro (0,070 g, 56 % de rendimiento). PF: 212-216 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,78 (s, 1H), 8,24 (d,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 8,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,85 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,65 (d,  $J = 8,6$  Hz, 1H), 7,53 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,36-7,02 (m, 9H), 6,90 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,03 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 1,91 (d,  $J = 7,3$  Hz, 3H). Masa: 476,17 (M+1).

#### **Ejemplo 43**

##### **2-(9H-purin-6-ilamino)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **59** (1,50 g, 7,06 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió trietilamina (2,9 ml, 21,20 mmol) seguido por N-Boc-Glicina (1,3 g, 7,77 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (5,3 g, 14,13 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (1,12 g). A una solución de este intermedio (0,60 g) en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,38 g). A una solución de este intermedio de amina (0,37 g, 1,47 mmol) en *tert*-butanol (6 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,94 mmol) y 6-cloropurina (0,226 g, 1,47 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,131 g, 24 % de rendimiento). PF: 155-158 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,96 (s, 1H), 8,14-8,040 (m, 4H), 7,77 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,48-7,36 (m, 7H), 4,60 (s a, 2H). Masa: 369,91 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 44**

##### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **61** (0,610 g, 2,30 mmol) en ácido acético (8 ml), se le añadió bromo (0,23 ml, 4,61 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C. Después de 6 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se inactivó mediante la adición de agua. El precipitado que se formó se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar el intermedio de bromo (0,700 g). A este intermedio (0,650 g, 1,88 mmol) se añadió a una solución de adenina (0,510 g, 3,77 mmol) y carbonato de potasio (0,521 g, 3,77 mmol) en DMF (15 ml). Después de 12 h, la mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro como un atropisómero (0,030 g, 4 % de rendimiento). PF: 202-205 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,42 (d,  $J = 3,5$  Hz, 1H), [8,07 (s), 7,95 (s), 1H], 8,04 (t,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,84 (c,  $J = 7,2$  Hz, 1H), [7,70 (d,  $J = 8,2$  Hz), 7,68 (d,  $J = 8,1$  Hz), 1H], 7,51 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,35-7,20 (m, 6H), 5,56 (m, 1H), [2,09 (s), 1,90 (s), 3H], [1,95 (d,  $J = 7,1$  Hz)

,1,84 d,  $J = 7,3$  Hz), 3H]. Masa: 397,77 ( $M^+$ ).

#### **Ejemplo 45**

##### **2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **64** (0,330 g, 1,22 mmol) en *tert*-butanol (4 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,42 ml, 2,45 mmol) y 6-bromopurina (0,195 g, 0,980 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,040 g, 8 % de rendimiento). PF: 143-147 °C. RMN  $^1H$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $D_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,90 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,79 (dt,  $J = 8,6, 1,5$  Hz, 1H), 7,51-7,41 (m, 4H), 7,28 (m, 2H), 4,64 (s a, 2H). Masa: 387,90 ( $M^+$ ).

#### **Ejemplo 46**

##### **2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **65** (1,50 g, 6,51 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió trietilamina (2,7 ml, 19,54 mmol) seguido por N-Boc-Glicina (1,3 g, 7,81 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (4,9 g, 13,03 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (0,80 g). A una solución de este intermedio (0,80 g) en diclorometano (10 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,5 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,471 g). A una solución de este intermedio de amina (0,30 g, 1,14 mmol) en *tert*-butanol (6 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,5 ml, 2,94 mmol) y 6-bromopurina (0,177 g, 0,891 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,235 g, 55 % de rendimiento). PF: 211-214 °C. RMN  $^1H$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $D_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,97 (s, 1H), 8,20 (s a, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,06 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,78 (dt  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,27-7,17 (m, 3H), 4,10 (c,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 3,16 (d,  $J = 5,0$  Hz, 2H). Masa: 387,90 ( $M^+$ ).

#### **Ejemplo 47**

##### **(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **65** (2,0 g, 8,68 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió trietilamina (3,6 ml, 26,06 mmol) seguido por N-Boc-Alanina (1,97 g, 10,42 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (6,6 g, 17,37 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (1,70 g). A una solución de este intermedio (1,7 g) en diclorometano (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,641 g). A una solución de este intermedio de amina (0,30 g, 1,05 mmol) en *tert*-butanol (6 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,17 mmol) y 6-bromopurina (0,168 g, 0,847 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,041 g, 10 % de rendimiento). PF: 135-138 °C. RMN  $^1H$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $D_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,95 (s, 1H), 8,15 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,81 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 5,19 (m a, 1H), 1,56 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H). Masa: 402,18 ( $M^+ + 1$ ).

#### **Ejemplo 48**

##### **2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,443 g, 3,28 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,453 g, 3,28 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **68** (0,600 g, 1,64 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro que consiste en una mezcla de dos atropisómeros (0,082 g, 24 % de rendimiento). PF: 245-248 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ [8,49 (s), 8,39 (s), 1H], [8,05 (s), 7,91 (s), 1H], 7,92 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,52 (m, 2H), 7,36 (m, 4H), [5,69 (c, J = 7,2 Hz), 5,64 (c, J = 7,2 Hz), 1H], 1,96 (d, J = 7,1 Hz), 1,86 (d, J = 7,2 Hz), 3H]. Masa: 419,82 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 49**

##### **2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,370 g, 2,73 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,378 g, 2,73 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **72** (0,500 g, 1,36 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,121 g, 21 % de rendimiento). PF: 267-269 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,45 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,30 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 5,70 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 419,82 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 50**

##### **2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,370 g, 2,73 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,378 g, 2,73 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **75** (0,500 g, 1,36 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,150 g, 26 % de rendimiento). PF: 252-255 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,46 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 3,0 Hz, 1H), 7,72 (td, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 7,51 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28-7,18 (m, 5H), 5,70 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 420,03 (M<sup>+</sup> + 1).

#### **Ejemplo 51**

##### **2-(1-(4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **58** (0,484 g, 2,01 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,345 g, 2,50 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **36** (0,350 g, 1,00 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,302 g, 59 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (dt, J = 6,9, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 (dt, J = 8,6, 4,0 Hz, 2H), 6,90 (s a, 2H), 6,05 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 51a:**

##### **2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del **Ejemplo 51** (0,150 g, 0,290 mmol) en diclorometano (25 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color gris (0,110 g, 75 % de rendimiento). PF: 282-285 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (dt, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,06-6,84 (m, 6H), 6,03 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 493,95 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 52**

##### **2-((4-Amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **58** (0,765 g, 3,17 mmol) en DMF (7 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,548 g, 3,96 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **5** (0,500 g, 1,58 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó

sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,280 g, 37 % de rendimiento). PF: 111-115 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,49-7,31 (m, 8H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 8,0, 2,1 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). Masa: 475,89 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 53**

#### **2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 52 (0,150 g, 0,315 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,040 g, 27 % de rendimiento). PF: 154-158 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,03 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H). Masa: 462,03 (M<sup>+</sup>+1).

### **Ejemplo 54**

#### **2-((4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio 58 (0,278 g, 1,15 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,363 g, 2,62 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio 77 (0,350 g, 1,05 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,220 g, 40 % de rendimiento). PF: 175-178 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 5H), 7,04 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,80 (s, 3H). Masa: 493,81 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 55**

#### **2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 54 (0,200 g, 0,383 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 2,0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,070 g, 36 % de rendimiento). PF: 280-283 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,69 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,17 (m, 2H), 7,11 (dt, J = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,86 (dd, J = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H). Masa: 479,88 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 56**

#### **(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio 65 (1,00 g, 4,34 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió trietilamina (1,8 ml, 13,02 mmol) seguido por N-Boc-D-Alanina (0,986 g, 5,21 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (3,3 g, 8,68 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (1,70 g). A una solución de este intermedio (0,8 g) en diclorometano (10 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,410 g). A una solución de este intermedio de amina (0,41 g, 1,52 mmol) en *tert*-butanol (7 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,53 ml, 3,04 mmol) y 6-bromopurina (0,242 g, 1,21 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,130 g, 21 % de rendimiento). PF: 274-276 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,96 (s, 1H), 8,14-8,01 (m, 4H), 8,11 (s, 1H), 7,81 (dt, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 5,18 (m a, 1H), 1,56 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 402,04 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 57****(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del intermedio **50** (2,50 g, 10,85 mmol) en diclorometano (25 ml), se le añadió trietilamina (4,5 ml, 32,57 mmol) seguido por N-Boc-L-Alanina (2,46 g, 13,03 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (8,25 g, 21,71 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto  
10 bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (1,45 g). A una solución de este intermedio (1,40 g) en diclorometano (20 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (1,4 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,850 g). A una solución de este  
15 intermedio de amina (0,450 g, 1,52 mmol) en *tert*-butanol (7 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,55 ml, 3,17 mmol) y 6-cloropurina (0,194 g, 1,27 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,100 g, 15 % de rendimiento). PF: 196-198 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,95 (s, 1H), 8,11-(m, 3H), 7,69 (m, 3H), 7,42 (m, 5H), 5,20 (m a, 1H), 1,54 (d, J = 6,7 Hz, 3H). Masa: 402,18 (M<sup>+</sup> +1).

**Ejemplo 57a:****2-((4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

25 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,404 g, 5,36 mmol) en DMF (28 ml), se le añadió carbonato de potasio (1,85 g, 13,4 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **5** (2,11 g, 6,70 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó  
30 mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (1,10 g, 41 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-De, 400 MHz): δ 8,18 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 6H), 5,44 (s, 2H).

**Ejemplo 57b****2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

40 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6,0 g, 23 mmol) en DMF (110 ml), se le añadió carbonato de potasio (7,94 g, 57,2 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **29** (9,5 g, 28,76 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó  
45 mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (2,0 g, 17 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-De, 400 MHz): δ 8,12 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,60 (dt, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 5,93 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 57c****2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,30 g, 5,299 mmol) en DMF (23 ml), se le añadió carbonato de potasio (1,80 g, 13,24 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **36** (2,3 g, 6,62 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó  
60 mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,800 g, 24 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,09 (dt, J = 7,7, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 5,93 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 57d****2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

65 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,0 g, 3,01 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió N,N-Diisopropiletilamina (0,5 ml, 6,02 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **90** (1,3 g, 5,11 mmol) y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.

La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,351 g, 23 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,17 (s, 1H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 9,1, 4,2 Hz, 1H), 7,39-7,28 (m, 5H), 5,44 (s, 2H).

#### **Ejemplo 57e**

##### **2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (12,8 g, 49,03 mmol) en DMF (50 ml), se le añadió carbonato de cesio (18,7 g, 57,62 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **57** (10 g, 28,81 mmol) y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (3,8 g, 25 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,02 (s, 1H), 7,72 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,09 (s a, 2H), 5,86 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 57f**

##### **2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (10,9 g, 41,90 mmol) en DMF (45 ml), se le añadió carbonato de cesio (16,0 g, 49,30 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **75** (9,0 g, 24,65 mmol) y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (3,2 g, 24 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-De, 400 MHz): δ 8,01 (s, 1H), 7,81-7,69 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,08 (dt, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 6,88 (s a, 2H), 5,93 (c, J = 7,0 Hz, 1H) 1,83 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 57g:**

##### **2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,44 g, 5,52 mmol) en DMF (20 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,763 g, 5,52 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **46** (1,0 g, 2,76 mmol) y se agitó durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,440 g, 29 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (m, 1H) 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,09 (dt, J = 8,9, 1,6 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 5,72 (, J = 7,5 Hz, 1H), 2,42 (quinteto, J = 7,4 Hz, 2H), 0,75 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 58**

##### **2-((4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3, 4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57a (0,250 g, 0,50 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron ácido 3-piridinilborónico (0,080 g, 0,65 mmol) y carbonato de sodio (0,264 g, 2,5 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,109 g, 0,095 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,030 g, 13 % de rendimiento). PF: 253-255 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,78 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,65 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,00 (td, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,2, 1,7 Hz, 1H), 7,54-7,43 (m, 3H), 7,37-7,30 (m, 5H), 7,12 (s a, 2H), 5,54 (s, 2H). Masa: 447,19 (M<sup>+</sup> +1).

#### **Ejemplo 59**

##### **2-((4-amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57a (0,180 g, 0,363 mmol) en THF (5 ml), se le añadieron alcohol propargílico (0,051 g, 0,436 mmol) diisopropilamina (0,31 ml, 1,81 mmol), yoduro de cobre(I) (7 mg, 0,036 mmol) y *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,042 g, 0,0363 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min y se calentó hasta reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo.



El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,118 g, 77 % de rendimiento). PF: 171-173 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,50 (dt, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,40-7,33 (m, 6H), 5,43 (s, 2H), 4,33 (d, *J* = 6,1z, 2H). Masa: 423,88 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 60**

##### **2-((4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57a (0,500 g, 1,00 mmol) en DMF (7 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-Pirazol-4-borónico (0,445 g, 1,51 mmol) y carbonato de sodio (0,534 g, 5,04 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquitrifenilfosfinapaladio* (0,229 g, 0,198 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,131 g, 29 % de rendimiento). PF: 235-237 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,20 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,0, 0,8 Hz, 1H), 7,39-7,31 (m, 6H), 5,45 (s, 2H). Masa: 436,20 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 61**

##### **2-((4-amino-3-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57a (0,250 g, 0,50 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron ácido 3-hidroximetilfenilborónico (0,115 g, 0,757 mmol) y carbonato de sodio (0,267 g, 2,53 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquitrifenilfosfinapaladio* (0,115 g, 0,099 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,116 g, 44 % de rendimiento). PF: 219-223 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,41-7,31 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 5,27 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,57 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H). Masa: 476,31 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 62**

##### **2-((4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57a (0,500 g, 1,00 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 4-indazoloborónico (0,491 g, 2,00 mmol) y carbonato de sodio (0,533 g, 5,02 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquitrifenilfosfinapaladio* (0,229 g, 0,197 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,040 g, 8 % de rendimiento). PF: 248-252 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,24 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,07 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,51-7,32 (m, 10H), 7,14 (s a, 1H), 5,56 (s, 1H). Masa: 486,04 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 63**

##### **2-((4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **78** (0,150 g, 0,654 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,180 g, 1,30 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **5** (0,413 g, 1,30 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,130 g, 43 % de rendimiento). PF: 244-247 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,49-7,17 (m, 10H), 5,52 (s, 2H). Masa: 463,92 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 64****2-((4-amino-3-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del Ejemplo 59 (0,170 g, 0,401 mmol) en metanol (4 ml), se le añadió paladio sobre carbono vegetal I (10 %, 0,050 g) y se hidrogenó a 5 kg/cm<sup>2</sup> durante 48 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con metanol. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,072 g, 42 % de rendimiento). PF: 182-184 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,49 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,39-7,20 (m, 8H), 4,62 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,45 (c, *J* = 6,1 Hz, 2H), 2,92 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,78 (m, 2H). Masa: 427,87 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 65****N-(3-(4-amino-1-((4-oxo-3-fenil-4H-cromen-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetamida**

15 A una solución del Ejemplo 57a (0,250 g, 0,50 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron ácido 3-acetamidofenilborónico (0,116 g, 0,65 mmol) y carbonato de sodio (0,264 g, 2,50 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,109 g, 0,095 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,080 g, 23 % de rendimiento). PF: 122-123 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,13 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,7, 1,4 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,57-7,47 (m, 3H), 7,48 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 6H), 5,52 (s, 2H), 2,05 (s, 3H). Masa: 503,05 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 66****2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

30 A una solución del Intermedio 79 (0,150 g, 0,58 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,160 g, 1,16 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio 5 (0,366 g, 1,16 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,120 g, 42 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,49 (dt, *J* = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 5H), 6,98 (m, 2H), 6,96 (dt, *J* = 7,9, 2,3 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

**Ejemplo 66a:****2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

45 A una solución del Ejemplo 66 (0,100 g, 0,202 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1 M en diclorometano, 1,0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,035 g, 36 % de rendimiento). PF: 260-262 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,16 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,50 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37-7,31 (m, 5H), 6,86 (t, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,82 (dt, *J* = 7,6, 2,3 Hz, 1H), 6,65 (td, *J* = 10,9, 2,3 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H). Masa: 480,02 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 67****2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución del Intermedio 79 (0,150 g, 0,58 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,160 g, 1,16 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio 77 (0,366 g, 1,16 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,120 g, 42 % de rendimiento). PF: 115-117 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,39 (c, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 6,97 (m, 3H), 5,54 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). Masa: 511,80 (M<sup>+</sup>).

65

**Ejemplo 68****2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del Ejemplo 67 (0,080 g, 0,156 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 0,8 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,035 g, 45 % de rendimiento). PF: 235-237 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,17 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,2, 1,6 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,38 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 7,17-7,07 (m, 3H), 6,84 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 6,81 (td, J = 79,3, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (td, J = 10,2, 2,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H). Masa: 497,87 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 69****2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Ejemplo 57b (0,400 g, 0,78 mmol) en DMF (8 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-pirazol-4-borónico (0,344 g, 1,17 mmol) y carbonato de sodio (0,413 g, 3,9 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquis* trifenilfosfina paladio (0,171 g, 0,148 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,070 g, 19 % de rendimiento). PF: 214-217 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,20 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), (m, 3H), 7,31-6,87 (m, 5H), 5,92 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 449,852 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 70****2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

30 A una solución del Ejemplo 57b (0,500 g, 0,98 mmol) en DMF (10 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 6-indazoloborónico (0,478 g, 1,96 mmol) y carbonato de sodio (0,519 g, 4,90 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,214 g, 0,185 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,050 g, 10 % de rendimiento). PF: 176-178 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,18 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dt, J = 7,9, 0,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 7,31-7,16 (m, 5H), 6,01 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 500,04 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 71****2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

45 A una solución del Ejemplo 57b (0,500 g, 0,981 mmol) en THF (14 ml), se le añadieron 2-metil-3-butin-2-ol (0,1 ml, 1,178 mmol) diisopropilamina (0,70 ml, 4,90 mmol), yoduro de cobre(I) (18,6 mg, 0,098 mmol) y *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,113 g, 0,098 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min y se calentó hasta reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,311 g, 68 % de rendimiento). PF: 109-113 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (m, 3H), 7,83 (dt, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,30-7,11 (m, 4H), 5,84 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,46 (s, 6H). Masa: 466,09 (M<sup>+</sup> + 1).

**Ejemplo 72****2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

60 A una solución del Ejemplo 57c (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (5,3 ml), etanol (2,7 ml) y agua (2,7 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-pirazolo-4-borónico (0,334 g, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (0,401 g, 3,79 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,172 g, 0,149 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite,

se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,040 g, 11 % de rendimiento). PF: 223-226 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,22 (s, 1H), 8,03 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,07-6,93 (m, 3H), 5,92 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 467,84 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 73**

#### **(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **59** (2,0 g, 9,42 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió trietilamina (3,9 ml, 28,26 mmol) seguido por N-Boc-Alanina (1,90 g, 10,42 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (6,6 g, 17,37 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (1,70 g). A una solución de este intermedio (1,7 g) en diclorometano (20 ml), se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,641 g). A una solución de este intermedio de amina (0,30 g, 1,05 mmol) en *tert*-butanol (6 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,36 ml, 2,17 mmol) y 6-bromopurina (0,168 g, 0,847 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,041 g, 10 % de rendimiento). PF: 135-138 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,95 (s, 1H), 8,15 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 8,11(s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 7,25 (m, 3H), 5,19 (m a, 1H), 1,56 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Masa: 384,12 (M<sup>+</sup> +1).

### **Ejemplo 74**

#### **(S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **73** (2,0 g, 8,05 mmol) en diclorometano (20 ml), se le añadió trietilamina (3,3 ml, 24,17 mmol) seguido por N-Boc-L-Alanina (1,82 g, 9,66 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (6,12 g, 16,11 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (2,15 g). A una solución de este intermedio (2,1 g) en diclorometano (20 ml), se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (0,700 g). A una solución de este intermedio de amina (0,450 g, 1,49 mmol) en *tert*-butanol (7 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,52 ml, 2,98 mmol) y 6-cloropurina (0,184 g, 1,194 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,060 g, 12 % de rendimiento). PF: 203-206 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,96 (s, 1H), 8,15 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 7,49 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 3H), 5,18 (m ar m, 1H), 1,55 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 420,17 (M<sup>+</sup> +1).

### **Ejemplo 75**

#### **2-((4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57a (0,700 g, 1,40 mmol) en DMF (7 ml), etanol (3,2 ml) y agua (3,2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 6-indazoloborónico (0,687 g, 2,81 mmol) y carbonato de sodio (0,745 g, 7,03 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,320 g, 0,277 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,020 g, 3 % de rendimiento). PF: 140-143 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,18 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,49-7,30 (m, 7H), 6,89 (c, J = 7,7 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H). Masa: 485,76 (M<sup>+</sup> +1).

**Ejemplo 76****2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del Intermedio **79** (0,160 g, 0,617 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,171 g, 1,16 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,429 g, 1,23 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro  
 10 (0,160 g, 49 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,53 (dt, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,07 (dt, *J* = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (m, 5H), 6,03 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 76a:****2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Ejemplo **76** (0,160 g, 0,304 mmol) en diclorometano (25 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,6 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,080 g, 51 % de rendimiento). PF: 271-273 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,17 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (dd, *J* = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (dt, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,05 (dt, *J* = 6,8, 2,0 Hz, 1H), 6,91 (s a, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,4 Hz, 1H), 6,66 (td, *J* = 10,3, 2,1 Hz, 1H), 6,05 (c, *J* = 6,7 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). Masa: 511,80 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 77****2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

30 A una solución del Ejemplo 57c (0,350 g, 1,00 mmol) en DMF (8 ml), etanol (4 ml) y agua (4 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 4-indazoloborónico (0,322 g, 1,32 mmol) y carbonato de sodio (0,349 g, 3,3 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,150 g, 0,130 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,045 g, 13 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,25 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06 (m, 2H), 7,86 (m, 1H), 7,66 (t, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,54 (m, 2H), 7,33 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,11-7,06 (m, 3H), 6,07 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,94 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). Masa: 517,96 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 78****2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45 A una solución del Ejemplo 57c (0,350 g, 0,661 mmol) en DMF (6 ml), etanol (3 ml) y agua (3 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3,5-dimetilpirazol-4-borónico (0,191 g, 0,859 mmol) y carbonato de sodio (0,350 g, 3,30 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,150 g, 0,130 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,025 g, 7 % de rendimiento). PF: 240-243 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,44 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (dt, *J* = 7,9, 0,7 Hz, 1H), 7,33 (m a, 1H), 7,12-6,95 (m, 3H), 5,97 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,09 (s, 6H), 1,86 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). Masa: 495,84 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 79****2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

60 A una solución del Ejemplo 57c (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3-metilindazolo-6-borónico **97** (0,391 g, 1,517 mmol) y carbonato de sodio (0,401 g, 3,79 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,172 g, 0,149 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a

presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,095 g, 23 % de rendimiento). PF: 214-217 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,07 (dt, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 6,07 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 532,03 (M<sup>+</sup> + 1).

#### **Ejemplo 80**

#### **2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57c (0,500 g, 0,758 mmol) en DMF (4,5 ml), etanol (2,3 ml) y agua (2,3 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido indazol-6-borónico (0,462 g, 1,89 mmol) y carbonato de sodio (0,502 g, 4,74 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,215 g, 0,186 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,080 g, 16 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,19 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,07 (dt, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,92 (m a, 2H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 517,96 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 81**

#### **2-(1-(4-amino-3-(2-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57c (0,300 g, 0,568 mmol) en DMF (3 ml), etanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron ácido 2-hidroximetilfenilborónico (0,173 g, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (0,301 g, 2,844 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,129 g, 0,112 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,090 g, 31 % de rendimiento). PF: 185-189 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,66-7,35 (m, 10H), 7,17 (dt, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,01 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,13 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 4,54 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 508,16 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 82**

#### **2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **80** (0,120 g, 0,617 mmol) en DMF (6 ml), se añadió carbonato de potasio (0,128 g, 0,925 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **36** (0,323 g, 1,23 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,075 g, 31 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,53 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,07 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,03 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 82a:**

#### **2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **82** (0,075 g, 0,142 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde pálido (0,040 g, 55 % de rendimiento). PF: 241-244 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,15 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (m, 4H), 6,04 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 511,94 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 83****2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-prop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del Ejemplo -57c (0,400 g, 0,755 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron alcohol propargílico (0,051 g, 0,906 mmol) diisopropilamina (0,53 ml, 3,77 mmol), yoduro de cobre(I) (14 mg, 0,075 mmol) y *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,087 g, 0,075 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min y se calentó hasta reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,106 g, 23 % de rendimiento). PF: 171-173 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 11,36 (s, 1H), 8,19 (dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,07 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,00 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 1,97 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H). Masa: 456,08 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 84****2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

20 A una solución del Intermedio **81** (0,130 g, 0,50 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,139 g, 1,00 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,350 g, 1,00 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,163 g, 60 % de rendimiento). PF: 222-224 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,37-7,28 (m, 4H), 7,07 (dt, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,05 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 1,89 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H). Masa: 525,94 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 85****2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

35 A una solución del Ejemplo **84** (0,100 g, 0,190 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde pálido (0,061 g, 63 % de rendimiento). PF: 244-247 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,19 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,24 (dd, *J* = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,09-6,91 (m, 4H), 6,00 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H). Masa: 511,94 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 86****2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45 A una solución del Intermedio **82** (0,100 g, 0,362 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,100 g, 0,725 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,252 g, 0,725 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,132 g, 67 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,05-6,94 (m, 4H), 6,03 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,90 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 86a:****2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

60 A una solución del Ejemplo **86** (0,100 g, 0,184 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde pálido (0,032 g, 33 % de rendimiento). PF: 122-124 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,19 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (dd, *J* = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,67 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,06-6,87 (m, 6H), 6,03 (c, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,88 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H). Masa: 528,11 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 87****2-(1-(4-amino-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **83** (0,200 g, 0,677 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,187 g, 1,354 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,472 g, 1,354 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,058 g, 15 % de rendimiento). PF: 155-157 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68-7,45 (m, 8H), 7,28 (s a, 1H), 7,03-6,91 (m, 3H), 6,06 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 562,13 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 88****2-(1-(4-amino-3-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **84** (0,200 g, 0,829 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,229 g, 1,658 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,576 g, 1,658 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,180 g, 43 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (m, 2H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4, 5,7 Hz, 1H), 7,54 (m, 3H), 7,28 (s a, 1H), 7,09-6,90 (m, 5H), 6,01 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

**Ejemplo 88a:****2-(1-(4-amino-3-(4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **88** (0,150 g, 0,295 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,048 g, 33 % de rendimiento). PF: 244-247 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,79 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,28 (s a, 1H), 7,06 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,91 (s a, 2H), 6,00 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 492,69 (M<sup>+</sup>-1).

**Ejemplo 89****2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución de adenina (0,243 g, 1,80 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,248 g, 1,80 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **77** (0,300 g, 0,900 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,080 g, 23 % de rendimiento). PF: 224-227 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,28-7,21 (m, 5H), 5,36 (s, 2H). Masa: 388,04 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 90****2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **85** (0,120 g, 0,462 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,127 g, 0,924 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,321 g, 0,924 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,080 g, 33 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,04 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,85 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66-7,49 (m, 4H), 7,38 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,08-6,85 (m, 5H), 5,99 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H).



**Ejemplo 90a:****2-(1-(4-amino-3-(4-fluoro-2-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del Ejemplo 90 (0,080 g, 0,152 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 0,8 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,027 g, 35 % de rendimiento). PF: 235-237 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,66 (s, 1H), 8,04 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s a, 2H), 6,79 (m, 2H), 5,98 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 512,22 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 91****2-(4-amino-3-(3-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Ejemplo 57a (0,400 g, 0,804 mmol) en DMF (10 ml), etanol (5 ml) y agua (5 ml), se le añadieron ácido 3-acetamidofenilborónico (0,187 g, 1,045 mmol) y carbonato de sodio (0,426 g, 4,02 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquitrifenilfosfinapaladio* (0,183 g, 0,158 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. Al concentrado se le añadieron etanol (5 ml) y HCl (0,5 ml) concentrado y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,140 g, 38 % de rendimiento). PF: 157-159 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 7,8, 1,3 Hz, 1H), 7,77 (dt, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 5H), 7,17 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 5,34 (s, 2H). Masa: 460,84 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 92****2-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

35 A una solución del Ejemplo 57a (0,462 g, 0,930 mmol) en DMF (6 ml), etanol (3 ml) y agua (3 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-metilindazol-6-borónico 98 (0,500 g, 1,39 mmol) y carbonato de sodio (0,295 g, 2,79 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquitrifenilfosfinapaladio* (0,057 g, 0,046 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,120 g, 26 % de rendimiento). PF: 2924-295 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,74 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,06 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,49 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 6H), 5,53 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). Masa: 499,90 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 93****2-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

50 A una solución del Ejemplo 57c (0,350 g, 0,663 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron ácido 2-aminopirimidina-5-borónico (0,184 g, 1,327 mmol) y carbonato de sodio (0,351 g, 3,318 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquitrifenilfosfinapaladio* (0,151 g, 0,130 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,045 g, 14 % de rendimiento). PF: 264-268 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,38 (s, 2H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,07-6,93 (m, 5H), 5,99 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 494,86 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 94****2-(1-(4-amino-3-(1H-indol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

65 A una solución del Ejemplo 57c (0,350 g, 0,663 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 6-indolborónico (0,213 g, 1,327 mmol) y carbonato de sodio (0,351 g, 3,318 mmol) y el

sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,151 g, 0,130 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,050 g, 15 % de rendimiento). PF: 222-225 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,27 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,06-6,89 (m, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,04 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 516,84 (M<sup>+</sup>).

#### 10 **Ejemplo 95**

##### **2-(1-(4-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 A una solución del Intermedio **86** (0,90 g, 0,3262 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,090 g, 0,653 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se añadió el Intermedio **36** (0,227 g, 0,653 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde (0,055 g, 31 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,08 (dt, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (s a, 2H), 6,02 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 95a:**

##### 25 **2-(1-(4-amino-3-(4-cloro-3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

30 A una solución del Ejemplo **95** (0,055 g, 0,1012 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 0,5 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde pálido (0,025 g, 86 % de rendimiento). PF: 134-136 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): S 10,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,29 (s a, 1H), 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,07-6,93 (m, 4H), 6,07 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 527,76 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 96**

##### 40 **2-(1-(4-amino-3-(2-cloro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45 A una solución del Intermedio **87** (0,060 g, 0,217 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,060 g, 0,435 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **36** (0,151 g, 0,435 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde (0,030 g, 30 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,32 (s a, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,00 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,99 (s a, 1H), 6,02 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

#### 50 **Ejemplo 96a:**

##### **2-(1-(4-amino-3-(2-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución del Ejemplo **96** (0,030 g, 0,055 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 0,27 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde pálido (0,018 g, 62 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): 5 9,95 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,65-7,49 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (s a, 1H), 7,11 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 7,6, 3,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 527,90 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 97**

##### 65 **2-(1-(4-amino-3-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **88** (0,220 g, 0,808 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,223 g,

1,61 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **36** (0,562 g, 1,61 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,163 g, 60 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-De, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,13-6,93 (m, 6H), 6,01 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 6H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 538,05 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 98**

#### **2-(1-(4-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **97** (0,180 g, 0,0,335 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,8 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título bruto como un sólido pálido blancuzco (0,040 g, 24 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): 5 9,27 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,3, 1,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 (s a, 1H), 7,05-6,86 (m, 5H), 6,02 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 509,84 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 99**

#### **2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57c (0,477 g, 0,930 mmol) en DMF (5,3 ml), etanol (2,6 ml) y agua (2,6 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-metil-6-indazoloborónico **98** (0,500 g, 1,395 mmol) y carbonato de sodio (0,295 g, 3,318 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,053 g, 0,046 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,100 g, 20 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-de, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,51 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,12 (dt, J = 8,3, 2,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). Masa: 517,51 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 100**

#### **2-(1-(4-amino-3-(1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo 57c (0,350 g, 0,663 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 5-indoloborónico (0,213 g, 1,327 mmol) y carbonato de sodio (0,351 g, 3,318 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,151 g, 0,130 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,044 g, 13 % de rendimiento). PF: 197-199 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 11,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,2 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,44 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,09-6,94 (m, 3H), 6,54 (m, 1H), 6,05 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 516,91 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 101**

#### **2-(1-(4-Amino-3-(3-metil-1H-indol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,400 g, 0,757 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3-metil-5-indoloborónico (0,292 g, 1,136 mmol) y carbonato de sodio (0,240 g, 2,272 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,040 g, 13 % de rendimiento). PF: 171-173 °C. . RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,96 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,08 (dt, J = 11,2, 2,7 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 530,98 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 102****(5-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiopen-2-il)metilcarbamato de terc-butilo**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,300 g, 0,566 mmol) en dioxano (4 ml), se le añadieron ácido 2-N-Boc-aminometiltiopeno-5-borónico (0,186 g, 0,725 mmol) y acetato de potasio (0,168 g, 1,887 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,052 g, 0,045 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró mediante celite y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,070 g, 20 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,32-7,22 (m, 3H), 7,12 (m, 2H), 6,98 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,92 (s a, 1H), 5,99 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

**Ejemplo 102a:****2-(1-(4-amino-3-(5-(aminometil)tiopen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **102** (0,070 g, 0,114 mmol) en diclorometano (3 ml), se le añadió TFA (0,1 ml) en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró, se neutralizó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,030 g, 51 % de rendimiento). PF: 275-278 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,06 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,66 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,09 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,05 (dt, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 6,92 (s a, 2H), 6,02 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H), 1,87 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 513,27 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 103****2-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57d** (0,300 g, 0,584 mmol) en DMF (3 ml), etanol (1,5 ml) y agua (1,5 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-metil-6-indazolborónico **98** (0,314 g, 0,877 mmol) y carbonato de sodio (0,185 g, 1,754 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,033 g, 0,029 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,012 g, 4 % de rendimiento). PF: 277-279 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 8,2, 3,0 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 9,2, 4,2 Hz, 1H), 7,38-7,32 (m, 6H), 6,54 (s, 2H), 2,51 (s, 3H). Masa: 518,17 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 104****2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57b** (0,350 g, 0,684 mmol) en DMF (3,5 ml), etanol (1,7 ml) y agua (1,7 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3-metil-6-indazolborónico **97** (0,353 g, 1,369 mmol) y carbonato de sodio (0,217 g, 2,05 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,040 g, 0,034 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,073 g, 21 % de rendimiento). PF: 249-252 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 9,3, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,15 (s a, 2H), 6,01 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 514,18 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 105****2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57e** (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3-metil-6-indazolborónico **97** (0,391 g, 1,517 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,27 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,044 g, 0,037 mmol) en una

atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,065 g, 15 % de rendimiento). PF: 253-255 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,75 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,14 (s a, 2H), 6,00 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 532,03 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 106**

##### **2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,350 g, 0,663 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-metil-5-indazolborónico (0,356 g, 0,994 mmol) y carbonato de sodio (0,210 g, 0,98 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,038 g, 0,033 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido (0,050 g, 14 % de rendimiento). PF: 254-256 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,79 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,60-7,49 (m, 3H), 7,29 (s a, 1H), 7,07 (dt, J = 8,6, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,05 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 532,03 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 107**

##### **N-(4-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)acetamida**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,350 g, 0,663 mmol) en DMF (3,5 ml), etanol (1,75 ml) y agua (1,75 ml), se le añadieron ácido 4-Acetamidofenilborónico (0,237 g, 1,32 mmol) y carbonato de sodio (0,211 g, 1,99 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,038 g, 0,033 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,080 g, 24 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,12 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,58 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,06 (dt, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,02 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

#### **Ejemplo 107a:**

##### **2-(1-(4-amino-3-(4-aminofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **107** (0,080 g, 0,149 mmol) en etanol (5 ml), se le añadió HCl conc. (0,5 ml) y se sometió a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se basificó con una solución de carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,020 g, 27 % de rendimiento). PF: 91-94 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,04 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,29 (m, 3H), 7,06 (dt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,91 (s a, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,00 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 492,83 (M<sup>+</sup>).

#### **Ejemplo 108**

##### **2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57f** (0,400 g, 0,733 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-metil-6-indazolborónico **98** (0,393 g, 1,099 mmol) y carbonato de sodio (0,233 g, 2,19 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,045 g, 11 % de rendimiento). PF: 234-236 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,86-7,70 (m, 4H), 7,61 (s, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,06 (dt, J = 8,9, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,07 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 549,95 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 109****2-(1-(4-amino-3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Intermedio **107** (0,100 g, 0,394 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,109 g, 0,789 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **36** (0,217 g, 0,789 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,085 g, 41 % de rendimiento). PF: 238-241 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-De, 400 MHz): δ 8,04 (s, 1H), 8,02 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,01 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,60 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 3,27 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H), Masa: 520,00 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 110****2-(1-(4-amino-3-(3-etil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-etil-6-indazolborónico **103** (0,423 g, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,27 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,060 g, 15 % de rendimiento). PF: 270-273 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,88 (m, 2H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,07 (dt, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 6,95 (s a, 2H), 6,07 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,98 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,34 (t, J = 7,6 Hz, 3H), Masa: 546,04 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 111****2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3-metil-6-indaloborónico **106** (0,390 g, 1,517 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,27 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,040 g, 10 % de rendimiento). PF: 269-272 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,91 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,85 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (dt, J = 9,0, 2,8 Hz, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 530,99 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 112****2-(1-(4-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **57c** (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron ácido 2-metoxipirimidina-5-borónico (0,233 g, 1,517 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,27 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,200 g, 51 % de rendimiento). PF: 224-227 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,72 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,12-6,95 (m, 5H), 6,03 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 509,99 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 113****4-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo**

**[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofeno-2-carbaldehído**

5 A una solución del Ejemplo **57c** (0,350 g, 0,663 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron ácido 2-formil-tiofenoborónico (0,155 g, 0,995 mmol) y carbonato de sodio (0,210 g, 1,98 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,038 g, 0,033 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,065 g, 19 % de rendimiento). PF: 192-195 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,01 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,06 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,89 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 511,95 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 114**

15 **2-(1-(4-amino-3-(5-(hidroximetil)tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

20 A una solución del Ejemplo **57c** (0,300 g, 0,568 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron ácido 2-hidroximetil-4-tiofenoborónico (0,133 g, 0,853 mmol) y carbonato de sodio (0,180 g, 1,70 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,033 g, 0,028 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,042 g, 14 % de rendimiento). PF: 154-156 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,29 (s a, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,06 (dt, J = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,02 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 514,19 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 115**

30 **2-(1-(4-amino-3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

35 A una solución del Ejemplo **57c** (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron el Intermedio **109** (0,407 g, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,274 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,025 g, 6 % de rendimiento). PF: 154-156 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,34 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,53 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38-7,30 (m, 3H), 7,05 (dt, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (s a, 1H), 6,05 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 531,97 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 116**

50 **2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

55 A una solución del Ejemplo **57 g** (0,400 g, 0,738 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-3-metil-6-indazolborónico **98** (0,397 g, 1,108 mmol) y carbonato de sodio (0,157 g, 1,47 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,023 g, 6 % de rendimiento). PF: 268-270 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,75 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,09 (dt, J = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 6,90 (s a, 2H), 5,85 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Masa: 545,96 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 117****2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 A una solución del Ejemplo **57b** (0,290 g, 0,583 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido 3-metil-6-indoloborónico **106** (0,299 g, 1,163 mmol) y carbonato de sodio (0,185 g, 1,749 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,033 g, 0,029 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido (0,014 g, 5 % de rendimiento). PF: 262-265 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,5 l(t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35-7,10 (m, 7H), 5,97 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 512,99 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 118****2-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

20 A una solución de adenina (0,162 g, 1,20 mmol) en DMF (3,5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,165 g, 1,20 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **90** (0,200 g, 0,600 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,040 g, 17 % de rendimiento). PF: 207-209 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 7,66 (dt, J = 8,1, 3,1 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 5H), 7,22 (s, 2H), 5,34 (s, 2H). Masa: 388,18 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 119****2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

35 A una solución de adenina (0,153 g, 1,13 mmol) en DMF (3,5 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,156 g, 1,13 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el Intermedio **92** (0,200 g, 0,567 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color verde (0,020 g, 9 % de rendimiento). PF: 180-183 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,11 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,62 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,50 (c, J = 7,9 Hz, 1H), 7,26 (m, 5H), 5,36 (s, 2H). Masa: 406,10 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 120****2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

50 A una solución del intermedio **79** (0,110 g, 0,424 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió N,N-diisopropiltilamina (0,109 g, 0,848 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **92** (0,298 g, 0,848 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,075 g, 33 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,20 (s, 1H), 7,73-7,61 (m, 3H), 7,38 (c, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 5,55 (s, 2H), 3,82 (s, 3H). Masa: 515,93 (M<sup>+</sup>).

**Ejemplo 120a:****2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

60 A una solución del Ejemplo **120** (0,075 g, 0,140 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,0 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo claro (0,023 g, 31 % de rendimiento). PF: 127-129 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 10,18 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74-7,61 (m, 3H), 7,38 (c, J = 7,8 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,54 (s, 2H).



Masa: 515,54 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 121**

#### **2-(1-(4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **58** (0,254 g, 1,054 mmol) en DMF (6 ml), se le añadió carbonato de potasio (0,331 g, 2,39 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **75** (0,350 g, 0,958 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo claro (0,210 g, 42 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,0, 3,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,2, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 2,4 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 1,89 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

### **Ejemplo 121a:**

#### **2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del Ejemplo **121** (0,180 g, 0,324 mmol) en diclorometano (15 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,6 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido gris (0,045 g, 27 % de rendimiento). PF: 193-196 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,74 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83-7,70 (m, 4H), 7,63 (m, 1H), 7,35 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,12 (m, 4H), 6,99 (m, 2H), 6,08 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,90 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 511,87 (M<sup>+</sup>).

### **Ejemplo 122**

#### **2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **73** (3,0 g, 12,03 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió trietilamina (5,0 ml, 36,11 mmol) seguido por N-Boc-Glicina (2,53 g, 14,44 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (9,15 g, 24,07 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (4 g). A una solución de este intermedio (4,0 g) se le añadió ácido trifluoroacético (4 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (2,5 g). A una solución de este intermedio de amina (0,500 g, 1,74 mmol) en *tert*-butanol (8 ml), se le añadieron N,N-diisopropiletilamina (0,6 ml, 2,94 mmol) y 6-cloropurina (0,268 g, 1,74 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido (0,090 g, 13 % de rendimiento). PF: 229-232 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,97 (s, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 7,68 (m, 2H), 7,46 (c, J = 6,4 Hz), 7,26-7,20 (m, 3H), 4,60 (s a, 2H). Masa: 406,17 (M<sup>+</sup>+1).

### **Ejemplo 123**

#### **2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

A una solución del intermedio **50** (3,0 g, 13,03 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió trietilamina (5,4 ml, 39,09 mmol) seguido por N-Boc-Glicina (2,73 g, 15,63 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (9,90 g, 26,08 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (2,5 g). A una solución de este intermedio (2,5 g) se añadió ácido trifluoroacético (3 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (1,7 g). A una solución de este intermedio de amina (0,500 g, 1,85 mmol) en *tert*-butanol (8 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,64 ml, 3,71 mmol) y 6-cloropurina (0,286 g, 1,85 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó

mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido (0,070 g, 10 % de rendimiento). PF: 183-186 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,96 (s, 1H), 8,16 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,4, 3,1 Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 5H), 4,59 (s a, 2H). Masa: 388,25 (M<sup>+</sup>+1).

5

**Ejemplo 124****(R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

10 A una solución del Intermedio **73** (3,0 g, 12,03 mmol) en diclorometano (30 ml), se le añadió trietilamina (5,0 ml, 36,11 mmol) seguido por N-Boc-D-Alanina (2,70 g, 14,44 mmol). A esta mezcla se le añadió HATU (9,15 g, 24,07 mmol) y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto  
15 bruto se purificó mediante cromatografía en columna con acetato de etilo: éter de petróleo para proporcionar el intermedio de isoflavona (1,8 g). A una solución de este intermedio (1,8 g) se le añadió ácido trifluoroacético (1,8 ml) y se agitó a TA durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró, se basificó con una solución de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio de amina (1,1 g). A una solución de este intermedio de amina (1,0 g, 3,31 mmol) en *tert*-butanol (20 ml), se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,15 ml, 6,63 mmol) y 6-cloropurina (0,384 g, 2,48 mmol) y se sometió a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de  
20 etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol: acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo pálido (0,100 g, 7 % de rendimiento). PF: 194-197 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 12,96 (s, 1H), 8,14 (m, 3H), 7,70 (m, 3H), 7,49 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 5,20 (s a, 1H), 1,55 (d, J = 6,9 Hz, 3H). Masa: 419,96 (M<sup>+</sup>).

25

**Ejemplo 125****2-((4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

30 A una solución del Intermedio **57d** (0,400 g, 0,77 mmol) en DMF (5 ml), etanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml), se le añadieron pinacol éster del ácido N-Boc-pirazol-4-borónico (0,344 g, 1,16 mmol) y carbonato de sodio (0,165 g, 1,16 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquis* trifenilsosina paladio (0,027 g, 0,023 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se  
35 concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,120 g, 34 % de rendimiento). PF: 211-214 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 13,19 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 8,3, 3,1 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 8,7, 5,3, 1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,3, 4,3 Hz, 1H), 7,40-7,20 (m, 5H), 6,92 (s a, 2H), 5,46 (s, 2H). Masa: 454,26 (M<sup>+</sup>).

40

**Ejemplo 126****2-(1-(4-amino-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45

A una solución del intermedio **113** (0,110 g, 0,396 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió carbonato de cesio (0,258 g, 0,792 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **36** (0,275 g, 0,792 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se  
50 secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color amarillo (0,122 g, 56 % de rendimiento). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,07 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,68 (dd, J = 8,3 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,07 (dt, J = 8,7, 2,3 Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,04 (c, J = 6, 9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

55

**Ejemplo 126a:****2-(1-(4-amino-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

60

A una solución del Ejemplo **126** (0,122 g, 0,224 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió BBr<sub>3</sub> (1M en diclorometano, 1,2 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se  
65 secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,086 g, 72 % de rendimiento). PF: 253-257 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-D<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 9,64 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,04 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,20 (d, J

= 8,7 Hz, 2H), 7,06 (dt,  $J = 8,7, 2,2$  Hz, 1H), 6,98 (s a, 2H), 6,00 (c,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 1,88 (d,  $J = 7,0$  Hz, 3H). Masa: 5530,14 ( $M^+ + 1$ ).

#### Ejemplo 127

#### 2-((4-amino-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

A una solución del intermedio **113** (0,080 g, 0,288 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió N,N-diisopropiletilamina (0,074 g, 0,577 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **92** (0,203 g, 0,577 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,109 g, 68 % de rendimiento). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $D_6$ , 400 MHz):  $\delta$  8,20 (s, 1H), 7,73-7,52 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H), 7,16-7,07 (m, 4H), 5,53 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

#### Ejemplo 127a:

#### 2-((4-amino-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

A una solución del Ejemplo **127** (0,099 g, 0,180 mmol) en diclorometano (10 ml), se le añadió  $\text{BBr}_3$  (1M en diclorometano, 0,99 ml) a 0 °C y la mezcla de reacción se calentó hasta TA y después se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de HCl 1,5 N y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color pardo (0,022 g, 23 % de rendimiento). PF: 274-278 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $D_6$ , 400 MHz):  $\delta$  10,20 (s, 1H),  $\delta$  8,18 (s, 1H), 7,72-7,60 (m, 4H), 7,38 (m, 1H), 7,20 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 7,17-7,10 (m, 4H), 5,51 (s, 2H). Masa: 534,06 ( $M^+ + 1$ ).

#### Ejemplo 128

#### (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

#### Ejemplo 129

#### (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se obtuvieron mediante separación por HPLC preparativa quiral del ejemplo **79** en una columna CHIRALPAK IA (250 x 20 mm; 5 $\mu$ ) usando diclorometano: acetronitrilo: metanol (90:08:02, v/v/v) como la fase móvil.

(+)-Isómero: Sólido de color blanquecino, e.e. 99,68 % Tr: 5,55 min (CHIRALPAK IA, iguales condiciones que las que preceden). PF: 158-161 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  196,56 (c=0,40,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,74 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (dt,  $J = 8,8, 2,3$  Hz, 1H), 6,93 (s a, 2H), 6,07 (c,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,92 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H). Masa: 532,39 ( $M^+ + 1$ ).

(-)-Isómero: Sólido de color blanquecino, e.e. 98,33 % Tr: 7,39 min (CHIRALPAK IA, iguales condiciones que las que preceden). PF: 157-160 °C.  $[\alpha]_D^{25}$  -191,54 (c=0,40,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). RMN  $^1\text{H}$  ( $\delta$  ppm, DMSO- $d_6$ , 400 MHz):  $\delta$  12,75 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (dd,  $J = 7,9, 1,4$  Hz, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,68 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,34 (dd,  $J = 8,3, 1,1$  Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,07 (dt,  $J = 8,6, 2,1$  Hz, 1H), 6,94 (s a, 2H), 6,07 (c,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,92 (d,  $J = 7,1$  Hz, 3H). Masa: 532,39 ( $M^+ + 1$ ).

#### Ejemplo 130

#### 2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

A una solución del Ejemplo **57c** (100 mg, 0,190 mmol) en DME (1 ml) y agua (0,5 ml), se le añadieron ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (0,209 mmol) y carbonato de sodio (40 mg, 0,380 mmol) y el sistema se desgasificó durante 5 min. Se añadió 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] dicloropaladio(II) (27,8 mg, 0,038 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó hasta 90 °C en un reactor de microondas durante 15 min. El análisis CL-EM indicó el consumo total del Ejemplo **57c**, después se añadieron acetato de etilo (2 ml) y agua (0,5 ml). Las dos fases se separaron y la capa acuosa se extrajo mediante acetato de etilo (1 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó hasta alcanzar la sequedad. El residuo se purificó mediante TLC preparativa usando una mezcla de acetato de etilo: éter de petróleo en una relación 2:1 como un eluyente para proporcionar el compuesto

deseado. Sólido de color pardo (23,4 mg, 23 %). PF: 224-227 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,79 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 6,56 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,11 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,85 (s, 6H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 537,8 (M+).

### **Ejemplo 131**

#### **2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3,5-dimetil-4-metoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (20 mg, 20 %). PF: 234-236 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (s, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,10 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 535,9 (M+).

### **Ejemplo 132**

#### **2-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 2-Fluoro-5-isopropoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (50,6 mg, 48 %). PF: 198-201 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,18 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,07-6,96 (m, 5H), 6,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,53 (quinteto, J = 6,0 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Masa: 553,8 (M+).

### **Ejemplo 133**

#### **2-(1-(4-amino-3-(2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (pinacol éster del ácido borónico) se reemplazó por ácido -2,3-dihidrobenczo[b][1,4]dioxin-6-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (22 mg, 22 %). PF: 225-226 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,19 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 4H), 6,09 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,31 (s, 4H), 2,00 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 535,8 (M+).

### **Ejemplo 134**

#### **2-(1-(4-amino-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (pinacol éster del ácido borónico) se reemplazó por pinacol éster del ácido 1-bencilpirazolo-4-borónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (35 mg, 33 %). PF: 140-142 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,21 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 7H), 6,98 (m, 3H), 6,05 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 1,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 557,8 (M+).

### **Ejemplo 135**

#### **2-(1-(4-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 2-metilpiridin-4-borónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (30 mg, 32 %). PF: 266-268 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,68 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49-7,32 (m, 5H), 7,04-6,92 (m, 3H), 6,13 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 492,8 (M+).

### **Ejemplo 136**

#### **2-(1-(4-amino-3-(3,4-dihidro-2H-benczo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (15 mg, 14 %). PF: 234-237 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (m, 3H), 6,10 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,31 (d, J = 5,7 Hz, 4H), 2,27 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 549,5 (M+).

#### **Ejemplo 137**

#### **2-(1-(4-amino-3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 6-morfolinopiridin-3-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (36 mg, 34 %). PF: 269-271 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,49 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,02-6,91 (m, 3H), 6,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,86 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,61 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 563,8 (M+).

#### **Ejemplo 138**

#### **2-(1-(4-amino-3-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido dibenzo[b,d]furan-4-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (52,6 mg, 49 %). PF: 238-240 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,54-7,49 (m, 4H), 7,46 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,20 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 2,07 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 567,8 (M+).

#### **Ejemplo 139**

#### **2-(1-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-fenoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (61,9 mg, 57 %). PF: 218-220 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (m, 3H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 3H), 7,08-6,92 (m, 5H), 6,11 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 569,8 (M+).

#### **Ejemplo 140**

#### **2-(1-(4-amino-3-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-(benciloxi)-3-clorofenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (58 mg, 49 %). PF: 214-216 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,49-7,31 (m, 9H), 7,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (m, 2H), 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 2,00 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 618,8 (M+).

#### **Ejemplo 141**

#### **2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido -3-cloro-4-isopropoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (52,8 mg, 49 %). PF: 198-200 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,42 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,09 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,03-6,91 (m, 3H), 6,12 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,67 (quinteto, J = 6,2 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Masa: 570,8 (M+).

**Ejemplo 142****2-(1-(4-amino-3-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido -3-(dimetilamino)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (60 mg, 60 %). PF: 218-220 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,23 (s,1H), 8,21 (dd, J = 8,0,1,5 Hz, 1H), 7,68 (m,1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (m,2H), 7,35 (m,1H), 7,05 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m,4H), 6,83 (dd, J = 8,7,2,1 Hz, 1H), 6,11 (c, J = 7,1 Hz,1H), 5,52 (s,2H), 3,01 (s,6H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 520,8 (M+).

10

**Ejemplo 143****2-(1-(4-amino-3-(4-etoxi-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-etoxi-3-fluorofenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (47,5 mg, 46 %). PF: 216-218 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,49-7,35 (m,5H), 7,13 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,10 (c, J = 7,2 Hz,1H), 5,50 (s, 2H), 4,19 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 539,8 (M+). MS DATA

20

**Ejemplo 144****2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

25 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido --4-isopropoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (23,2 mg, 23 %). PF: 224-226 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 6,7, 1,9 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,04-6,98 (m,5H), 6,12 (c, J = 7,1 Hz,1H), 5,41 (s, 2H), 4,65 (quinteto, J = 6,1 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,38 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Masa: 535,8 (M+).

30

**Ejemplo 145****2-(1-(4-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

35 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (46,6 mg, 48 %). PF: 224-226 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s,1H), 8,22 (dd, J = 7,9,1,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (m,1H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,33 (m,1H), 7,04 (m,2H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,12 (c, J = 7,2 Hz,1H), 5,39 (s,2H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 561,8 (M+).

40

**Ejemplo 146****2-(1-(3-(4-acetilfenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-acetilfenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (20 mg, 20 %). PF: 218-221 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,04-6,92 (m, 3H), 6,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,03 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 519,8 (M+).

50

**Ejemplo 147****2-(1-(4-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

55 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-(benciloxi)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (68,2 mg, 61 %). PF: 176-178 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 9,0, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48-7,23 (m, 11H), 7,12-6,92 (m,4H), 6,12 (c, J = 7,1 Hz,1H), 5,37 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 583,9 (M+).

60

**Ejemplo 148****2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

65 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido

3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-(dimetilamino)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (12,6 mg, 13 %). PF: 214-217 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,21 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 3H), 7,41 (dt, *J* = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,02-6,95 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,09 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,02 (s, 6H), 2,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Masa: 520,89 (M+).

#### **Ejemplo 149**

##### **2-(1-(4-amino-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-(metilsulfonil)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (48,9 mg, 46 %). PF: 259-262 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,93 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,47 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 8,0, 1,0 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,03-6,90 (m, 3H), 6,16 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). Masa: 555,8 (M+).

#### **Ejemplo 150**

##### **2-(1-(4-amino-3-(3-etoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-etoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (42,6 mg, 43 %). PF: 162-165 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,15 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,18 (m, 3H), 7,11 (m, 3H), 6,95 (m, 4H), 6,04 (c, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,03 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,95 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). Mass 521,8 (M+).

#### **Ejemplo 151**

##### **2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido -benzo[b]tiofen-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (25 mg, 24 %). PF: 242-245 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,30-8,20 (m, 2H), 7,91 (m, 2H), 7,69 (m, 2H), 7,50-7,25 (m, 5H), 7,07 (m, 3H), 6,12 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 2H), 2,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Mass 533,8 (M+).

#### **Ejemplo 152**

##### **2-(1-(4-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 5-clorotiofen-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (14,5 mg, 15 %). PF: 226-229 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,2z, 1H), 7,42 (dt, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,16 (dt, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,96 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,08 (c, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 2,00 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). Masa: 517,88 (M+).

#### **Ejemplo 153**

##### **2-(1-(4-amino-3-(5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (23,1 mg, 24 %). PF: 218-222 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,27 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,11-6,99 (m, 3H), 6,12 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). Masa: 496,9 (M+).

#### **Ejemplo 154**

##### **2-(1-(4-amino-3-(3-propoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-propoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (65,4 mg, 64 %). PF: 178-182 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,04-6,93 (m, 4H), 6,13 (c, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,00 (t, *J* = 6,6 Hz, 2H), 2,02 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,86 (m, 2H), 1,07 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H). Masa: 535,8 (M+).

#### **Ejemplo 155**

**2-(1-(4-amino-3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido -furan-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (24,6 mg, 28 %). PF: 234-236 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,19 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,40 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 4H), 6,61 (c, J = 1,7 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 467,9 (M+).

**Ejemplo 156****2-(1-(4-amino-3-(4-etoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 4-etoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (53,4 mg, 54 %). PF: 229-232 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,06 (m, 5H), 6,11 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,11 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 521,9 (M+).

**Ejemplo 157****2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (o pinacol éster del ácido borónico) se reemplazó por ácido 3-cloro-4-metoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (30 mg, 29 %). PF: 246-249 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,12 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 541,8M+.

**Ejemplo 158****2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-fluoro-4-isopropoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (23 mg, 22 %). PF: 218-221 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44-7,30 (m, 4H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03-6,91 (m, 3H), 6,12 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,66 (quinteto, J = 6,2 Hz, 1H), 2,00 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 6H). Masa: 553,8 (M+).

**Ejemplo 159****2-(1-(4-amino-3-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 6-fluoropiridin-3-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (56,6 mg, 60 %). PF: 203-206 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,57 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (dt, J = 7,9, 2,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,04 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 496,9 (M+).

**Ejemplo 160****2-(1-(4-amino-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido pirimidin-5-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (34 mg, 37 %). PF: 207-211 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9,35 (s, 1H), 9,11 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,06 (m, 2H), 6,95 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,15 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,03 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 479,9 (M+).



**Ejemplo 161****2-(1-(4-amino-3-(3-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-(metoximetil)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (60,5 mg, 61 %). PF: 167-170 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,27 (m, 2H), 7,69-7,23 (m, 8H), 7,04-6,94 (m, 3H), 6,12 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,48 (s, 3H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 521,9 (M+).

**Ejemplo 162****2-(1-(4-amino-3-(6-hidroxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 6-hidroxinaftalen-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (32 mg, 31 %). PF: 281-285 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 9,1, 1,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,16 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,05 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 543,8 (M+).

20

**Ejemplo 163****2-(1-(4-amino-3-(3-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

25 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-isopropoxifenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color blanquecino (65 mg, 64 %). PF: 153-157 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,04-6,93 (m, 4H), 6,11 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,63 (quinteto, J = 6,1 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,37 (d, J = 6,1 Hz, 6H). Masa: 535,9 (M+).

30

**Ejemplo 164****2-(1-(4-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

35 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico (o pinacol éster del ácido borónico) se reemplazó por pinacol éster del ácido -1-metil-1H-pirazol-4-ilborónico (0,209 mmol). Semisólido de color amarillo (30 mg, 33 %). RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,21 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,1, 1,8 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,00-6,93 (m, 3H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 2,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 481,9 (M+).

40

**Ejemplo 170****2-(1-(4-amino-3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

45

A una solución del Ejemplo 57c (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron el Intermedio 115 (0,309 g, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,27 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,071 g, 17 % de rendimiento). PF: 270-272 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,69 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,03-6,95 (m, 3H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H). Masa: 546,24 (M<sup>+</sup> + 1).

55

**Ejemplo 171****2-(1-(4-amino-3-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

60

A una solución del Ejemplo 57c (0,400 g, 0,758 mmol) en DMF (4 ml), etanol (2 ml) y agua (2 ml), se le añadieron el Intermedio 116 (0,309 g, 1,137 mmol) y carbonato de sodio (0,241 g, 2,27 mmol) y el sistema se desgasificó durante 30 min. Se añadió *tetraquistrifenilfosfinapaladio* (0,043 g, 0,037 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó hasta 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró con celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo.

65

La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título como un sólido de color blanquecino (0,100 g, 24 % de rendimiento). PF: 269-274 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz): δ 8,08 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 7,68 (d, J = 4,2 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,07-6,84 (m, 3H), 6,06 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 546,03 (M<sup>+</sup> + 1).

#### **Ejemplo 172**

#### **2-(1-(4-amino-3-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 6-metoxinaftalen-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (44,2 mg, 42 %). PF: 285-287 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,16 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,05 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 558,3 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 173**

#### **2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido benzo[b]tiofen-3-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (22,4 mg, 22 %). PF: 226-229 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,48-7,37 (m, 6H), 7,11-6,99 (m, 2H), 6,19 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,05 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 534,3 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 174**

#### **2-(1-(4-amino-3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 2,4-dimetoxipirimidin-5-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (28,2 mg, 26 %). PF: 286-290 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,05-6,75 (m, 4H), 6,14 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,21 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (t, J + 6,9 Hz, 3H). Masa: 572,3 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 175**

#### **2-(1-(4-amino-3-(6-etoxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 6-etoxinaftalen-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (28,2 mg, 26 %). PF: 286-290 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 8,1, 1,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,05-6,75 (m, 4H), 6,14 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,21 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 2,04 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (t, J + 6,9 Hz, 3H). Masa: 572,3 (M<sup>+</sup>+1).

#### **Ejemplo 176**

#### **3-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopropilbenzamida**

El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3 (ciclopropilcarbamoil)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo rojizo (47 mg, 44 %). PF: 127-132 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69-7,47 (m, 4H), 7,42 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,03-6,93 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,13 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,89 (m, 2H), 0,66 (m, 2H). Masa: 561,3 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 177****2-(1-(4-amino-3-(3-(morfolino-4-carbonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-(morfolino-4-carbonil)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (30 mg, 26 %). PF: 104-106 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,25 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,32 (m, 9H), 7,01 (m, 2H), 6,12 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 3,78-3,55 (m, 8H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 591,3 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 178****2-(1-(4-amino-3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

15 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 3-(difluorometoxi)fenilborónico (0,209 mmol). Sólido de color pardo (56 mg, 54 %). PF: 176-179 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,55-7,32 (m, 7H), 7,05-6,93 (m, 3H), 6,12 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 544,3 (M<sup>+</sup>+1).

**Ejemplo 179****5-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-2-carbaldehído**

25 El compuesto se preparó según el procedimiento proporcionado anteriormente para el Ejemplo 130 donde el ácido 3,5-dimetoxifenilborónico se reemplazó por ácido 5-formilfuran-2-ilborónico (0,209 mmol). Sólido amarillo (25 mg, 27 %). PF: 215-217 °C. RMN <sup>1</sup>H (δ ppm, CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ 9,65 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,21 (dd, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 7,17 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,04 (m, 3H), 6,10 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Masa: 496,3 (M<sup>+</sup>+1).

**ENSAYO BIOLÓGICO**

35 Las propiedades farmacológicas de los compuestos de esta invención se pueden confirmar por una cantidad de ensayos farmacológicos. Los ensayos farmacológicos que se pueden realizar con los compuestos de acuerdo con la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables se ejemplifican a continuación.

40 Ensayo 1: Determinación fluorescente de la actividad enzimática de la cinasa PI3 cinasa

Las fosfoinositida 3 cinasas (PI3K) corresponden a una clase de cinasas lipídicas que juegan un papel importante en la regulación de diversos procesos celulares clave. Las PI3K son capaces de fosforilar la posición 3-hidroxi de los fosfoinositoles generando así segundos mensajeros implicados en eventos de señalización corriente abajo. El ensayo de fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo (HTRF) permite la detección de 3,4,5-trifosfato (PIP3) formado como resultado de la fosforilación de 4,5-bifosfato de fosfotidilinositol (PIP2) mediante isoformas de PI3K tales como α, β, γ o δ.

La actividad de la isoforma de PI3K para α, β, γ o δ se determinó usando un kit de ensayo de PI3K humana HTRF™ (Millipore, Billerica, MA) con modificaciones. Todas las incubaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente. En resumen, se añadieron 0,5 μl de 40X inhibidor (en 100 % de DMSO) o 100 % de DMSO a cada pocillo de una placa negra de 384 pocillos (Greiner Bio-One, Monroe, NC) que contenía 14,5 μl de mezcla 1X amortiguador de reacción/PIP2 (MgCl<sub>2</sub> 10 mM, DTT 5 mM, 1,38 μM de PIP2) con o sin enzima y se incubó durante 10 min. Después de la incubación inicial, se añadieron 5 μl/pocillo de 400 μM de ATP y se incubó por otros 30 minutos. La reacción se terminó mediante la adición de 5 μl/pocillo de solución de parada (Millipore, Billerica, MA). Después se añadieron cinco microlitos de mezcla de detección (Millipore, Billerica, MA) a cada pocillo y se incubaron durante 6-18 h en la oscuridad. La proporción de HTRF se midió en un lector de microplacas (BMG Labtech., Alemania) a una longitud de onda de excitación de 337 nm y longitudes de onda de emisión de 665 y 620 nm con un tiempo de integración de 400 μseg. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) para la determinación de las CI<sub>50</sub>. La inhibición porcentual se calculó basándose en los valores para los controles blancos y de enzima. Los resultados se proporcionan a continuación en las Tablas 2 y 3.

Ensayo 2: Selectividad para PI3Kδ en ensayos basados en células específicas de isoformas.

La especificidad de los compuestos de prueba hacia PI3Kδ se puede confirmar usando ensayos basados en células específicas para isoforma como se describe a continuación:

**PI3K $\alpha$** : Las células NIH-3T3 se sembraron a una concentración de  $0,5 \times 10^6$  células por pocillo en una placa de cultivo de tejido 6 pocillos y se incubaron durante la noche. El medio completo se reemplazó con medio libre de suero al día siguiente y los compuestos se deben agregar a las concentraciones deseadas. Después de 15 min, se añadieron 20 ng/ml de PDGF y se incubaron durante 10 min más. Después las células se lisaron y la fosforilación de AKT se determinó mediante transferencia Western. La intensidad de las bandas pAKT se normalizó basándose en actina y los datos se analizaron usando Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) y se calculó en consecuencia la inhibición porcentual debido al compuesto de prueba en comparación con el control.

**PI3K $\beta$** : Las células NIH-3T3 se sembraron a una concentración de  $0,5 \times 10^6$  células por pocillo en una placa de cultivo de tejido 6 pocillos y se incubaron durante la noche. El medio completo se reemplazó con medio libre de suero el día siguiente y los compuestos se añadieron a las concentraciones deseadas. Después de 15 min, se añadieron 5  $\mu$ M de LPA y se incubaron durante 5 min más. Se lisaron las células y se determinó la fosforilación de AKT mediante transferencia Western. La intensidad de las bandas pAKT se normalizó basándose en actina y los datos se analizaron usando Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) y se calculó en consecuencia la inhibición porcentual debido al compuesto de prueba en comparación con el control.

**PI3K $\gamma$** : Las células RAW se sembraron a una concentración de  $1 \times 10^6$  células por pocillo en una placa de cultivo de tejido de 6 pocillos y se incubaron durante la noche. El medio completo se reemplazó con medio libre de suero el día siguiente y los compuestos se añadieron a las concentraciones deseadas. Después de 15 min, se añadieron 50 ng/ml de c5a y se incubó durante 10 min más. Las células se lisaron y se determinó la fosforilación de AKT mediante transferencia Western. La intensidad de las bandas pAKT se normalizó basándose en actina y los datos se analizaron usando Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) y se calculó en consecuencia la inhibición porcentual debido al compuesto de prueba en comparación con el control.

**PI3K $\delta$** : Se determinó la especificidad del compuesto hacia PI3K $\delta$  en un ensayo de proliferación de células B inducido por IgM. En resumen, las células T se agruparon de sangre completa humana usando RBC de oveja y las células B se separaron en un gradiente Ficoll-Hypaque. Las células B purificadas se sembraron a una concentración de  $0,1 \times 10^6$  células por pocillo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos y se incubaron con concentraciones deseadas del compuesto de prueba durante 30 minutos. Las células se estimularon con 5  $\mu$ g/ml de IgM antihumano de cabra purificado. El crecimiento se evaluó usando el ensayo de reducción de tinte (MTT) de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio a 0 h (antes de la adición del compuesto de prueba) y 48 h después de la adición del compuesto de prueba. La absorbancia se leyó en un Fluostar Optima (BMG Labtech, Alemania) a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA) y se calculó en consecuencia la inhibición porcentual debido al compuesto de prueba en comparación con el control.

Los compuestos de la presente invención, cuando se analizaron a 1  $\mu$ M, no mostraron inhibición significativa alguna de la isoforma PI3K $\alpha$ .

**Tabla 2**

P110 $\delta$ / Pi3K $\delta$					
Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)	CI50 nM	Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)	CI50 nM
Ejemplo 1	+	A	Ejemplo 46	+	-
Ejemplo 3	+	-	Ejemplo 47	++	A
Ejemplo 11	+	-	Ejemplo 48	+	-
Ejemplo 13	+	-	Ejemplo 49	+	-
Ejemplo 14	+	-	Ejemplo 50	++	-
Ejemplo 15	+	-	Ejemplo 51a	++	A
Ejemplo 16	+	-	Ejemplo 52	+	
Ejemplo 19	-	-	Ejemplo 53	++	A
Ejemplo 21	+	-	Ejemplo 54	+	-
Ejemplo 22	+	-	Ejemplo 55	++	A
Ejemplo 23	++	A	Ejemplo 56	+	-
Ejemplo 24	+	-	Ejemplo 57	++	A
Ejemplo 25	+	-	Ejemplo 58	+	-
Ejemplo 26	+	-	Ejemplo 59	++	B
Ejemplo 27	+	-	Ejemplo 60	++	A
Ejemplo 28	+	-	Ejemplo 61	+	-

ES 2 651 682 T3

Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)	CI50 nM	Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)	CI50 nM
Ejemplo 29	+	-	Ejemplo 62	+	-
Ejemplo 30	+	-	Ejemplo 63	+	-
Ejemplo 31	++	B	Ejemplo 64	+	-
Ejemplo 32	++	A	Ejemplo 65	+	-
Ejemplo 33	+	-	Ejemplo 66a	++	A
Ejemplo 34	++	-	Ejemplo 67	+	-
Ejemplo 35	+	-	Ejemplo 68	++	A
Ejemplo 36	+	-	Ejemplo 69	++	-
Ejemplo 37	+	-	Ejemplo 70	++	-
Ejemplo 38	+	-	Ejemplo 71	+	-
Ejemplo 39	+	-	Ejemplo 72	++	A
Ejemplo 40	++	-	Ejemplo 73	++	-
Ejemplo 41	++	-	Ejemplo 74	++	A
Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)	CI50 nM	Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)	CI50 nM
Ejemplo 42	++	A	Ejemplo 75	++	-
Ejemplo 43	+	-	Ejemplo 76a	++	-
Ejemplo 44	++	-	Ejemplo 77	++	-
Ejemplo 45	+	-			
Compuesto	% de inhibición*	CI50 nM	Compuesto	% de inhibición*	CI50 nM
Ejemplo 78	+	-	Ejemplo 131	+	
Ejemplo 79	++	A	Ejemplo 132	+	
Ejemplo 80	+	-	Ejemplo 133	+	
Ejemplo 81	+	-	Ejemplo 134	+	
Ejemplo 82	++	-	Ejemplo 135	+	
Ejemplo 83	++	-	Ejemplo 136	+	
Ejemplo 84	++	A	Ejemplo 137	+	
Ejemplo 85	++	-	Ejemplo 138	-	
Ejemplo 86a	++	-	Ejemplo 139	+	
Ejemplo 87	++		Ejemplo 127a	+	
Ejemplo 88a	++	A	Ejemplo 128	-	A
Ejemplo 89	+		Ejemplo 129	-	C
Ejemplo 90	+		Ejemplo 130	+	
Ejemplo 91	+		Ejemplo 140	+	
Ejemplo 92	++		Ejemplo 141	++	A
Ejemplo 93	++		Ejemplo 142	+	
Ejemplo 94	++		Ejemplo 143	+	
Ejemplo 95a	++	A	Ejemplo 144	++	A
Ejemplo 96a	++		Ejemplo 145	+	
Ejemplo 97	++		Ejemplo 146	++	
Ejemplo 98	++	A	Ejemplo 147	+	
Ejemplo 99	++	A	Ejemplo 148	++	
Ejemplo 100	++		Ejemplo 149	+	
Ejemplo 101	+		Ejemplo 150	+	
Ejemplo 102a	+		Ejemplo 151	++	A

Compuesto	% de inhibición*	CI50 nM	Compuesto	% de inhibición*	CI50 nM
Ejemplo 103	++	A	Ejemplo 152	+	
Ejemplo 104	++	A	Ejemplo 153	+	
Ejemplo 105	++	A	Ejemplo 154	+	
Ejemplo 106	+		Ejemplo 155	++	
Ejemplo 107a	+		Ejemplo 156	+	
Ejemplo 108	++	A	Ejemplo 157	+	
Ejemplo 109	++		Ejemplo 158	++	A
Ejemplo 110	++		Ejemplo 159	+	
Ejemplo 111	++		Ejemplo 160	+	
Ejemplo 112	+		Ejemplo 161	+	
Ejemplo 113	++		Ejemplo 162	++	
Ejemplo 114	++		Ejemplo 163	+	
Ejemplo 115	++	A	Ejemplo 164	+	
Ejemplo 116	++	-	Ejemplo 170	++	
Ejemplo 117	++		Ejemplo 171	+	
Ejemplo 118	+		Ejemplo 172	+	
Ejemplo 119	+		Ejemplo 173	++	
Ejemplo 120a	++		Ejemplo 174	-	
Ejemplo 121a	++		Ejemplo 175	-	
Ejemplo 122	+		Ejemplo 176	+	
Ejemplo 123	+		Ejemplo 177	+	
Ejemplo 124	+		Ejemplo 178	++	
Ejemplo 125	+		Ejemplo 179	++	
Ejemplo 126a	+				

+ es menor o igual al 50 % de inhibición a 1  $\mu$ M; ++ es menor o igual al 100 % de inhibición pero mayor o igual al 50 % a 1  $\mu$ M; A representa un valor de CI50 menor o igual a 250nM; B representa un valor de CI50 de 250-500nM; C representa un valor CI50 de más de 500 nM; \* @ 0,3  $\mu$ M

**Tabla 3**

Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)			Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)		
	P110 $\alpha$	P110 $\beta$	P110 $\gamma$		P110 $\alpha$	P110 $\beta$	P110 $\gamma$
Ejemplo 1	+	+	-	Ejemplo 52	-	-	-
Ejemplo 3	-	-	-	Ejemplo 53	+	+++	+
Ejemplo 11	-	-	-	Ejemplo 54	-	-	-
Ejemplo 13	-	-	-	Ejemplo 55	+	+	+++
Ejemplo 14	-	-	-	Ejemplo 56	-	-	-
Ejemplo 15	-	-	-	Ejemplo 57	+	++	-
Ejemplo 16	-	-	-	Ejemplo 58	-	-	-
Ejemplo 19	-	-	-	Ejemplo 59	-	-	-
Ejemplo 21	-	-	-	Ejemplo 60	-	-	-
Ejemplo 22	-	-	-	Ejemplo 61	-	-	-
Ejemplo 23	+	+	-	Ejemplo 62	-	-	-
Ejemplo 24	-	-	-	Ejemplo 63	-	-	-

ES 2 651 682 T3

Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)			Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)		
	P110 $\alpha$	P110 $\beta$	P110 $\gamma$		P110 $\alpha$	P110 $\beta$	P110 $\gamma$
Ejemplo 25	-	-	-	Ejemplo 64	-	-	-
Ejemplo 26	-	-	-	Ejemplo 65	-	-	-
Ejemplo 27	-	-	-	Ejemplo 66	-	-	-
Ejemplo 28	-	-	-	Ejemplo 67	-	-	-
Ejemplo 29	-	-	-	Ejemplo 68	+	++	+
Ejemplo 30	-	-	-	Ejemplo 69	-	-	-
Ejemplo 31	-	-	-	Ejemplo 70	-	-	-
Ejemplo 32	+	+	+	Ejemplo 71	-	-	-
Ejemplo 33	-	-	-	Ejemplo 72	-	-	-
Ejemplo 34	-	-	-	Ejemplo 73	-	-	-
Ejemplo 35	-	-	-	Ejemplo 74	-	++	++
Ejemplo 36	-	-	-	Ejemplo 75	-	-	-
Ejemplo 37	-	-	-	Ejemplo 76	-	-	-
Ejemplo 38	-	-	-	Ejemplo 77	-	-	-
Ejemplo 39	-	-	-	Ejemplo 78	-	-	-
Ejemplo 40	-	-	-	Ejemplo 79	+	++	++
Ejemplo 41	-	-	-	Ejemplo 80	-	-	-
Ejemplo 42	+	++	+	Ejemplo 81	-	-	-
Ejemplo 43	-	-	-	Ejemplo 82	-	-	-
Ejemplo 44	-	-	-	Ejemplo 83	-	-	-
Ejemplo 45	-	-	-	Ejemplo 84	+	+	-
Ejemplo 46	-	-	-	Ejemplo 85	++	++	-
Ejemplo 47	+	++	++	Ejemplo 86			
Ejemplo 48	-	-	-	Ejemplo 87			
Ejemplo 49	-	-	-	Ejemplo 88			
Ejemplo 50	-	-	-	Ejemplo 89			
Ejemplo 51	+	+++	+	Ejemplo 90			
Ejemplo 91				Ejemplo 133	+	+++	-
Ejemplo 92				Ejemplo 134	-	++	-
Ejemplo 93				Ejemplo 135	-	++	-
Ejemplo 94				Ejemplo 136	-	++	-
Ejemplo 95				Ejemplo 137	-	++	-
Ejemplo 96				Ejemplo 138	-	++	-
Ejemplo 97				Ejemplo 139	-	++	++
Ejemplo 98				Ejemplo 140	-	++	++

ES 2 651 682 T3

Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)			Compuesto	% de inhibición (1 $\mu$ M)		
	P110 $\alpha$	P110 $\beta$	P110 $\gamma$		P110 $\alpha$	P110 $\beta$	P110 $\gamma$
Ejemplo 99				Ejemplo 141	-	++	+++
Ejemplo 100				Ejemplo 142	-	++	+
Ejemplo 101				Ejemplo 143	-	++	+
Ejemplo 102				Ejemplo 144	-	+++	-
Ejemplo 103				Ejemplo 145	-	++	-
Ejemplo 104				Ejemplo 146		+	-
Ejemplo 105	-	+++	+++	Ejemplo 147		++	-
Ejemplo 106	-	+	++	Ejemplo 148		+++	-
Ejemplo 107				Ejemplo 149		++	-
Ejemplo 108	-	++	+++	Ejemplo 150		++	
Ejemplo 109	+	+	++	Ejemplo 151		++	
Ejemplo 110	-	+	+++	Ejemplo 152		+	
Ejemplo 111	+	+	+++	Ejemplo 153		+	
Ejemplo 112	+	+	-	Ejemplo 154		+	
Ejemplo 113	-	+	-	Ejemplo 155		+	
Ejemplo 114	-	+	-	Ejemplo 156		++	
Ejemplo 115	+	+	-	Ejemplo 157		-	
Ejemplo 116	+	+	-	Ejemplo 158			
Ejemplo 117	-	+	-	Ejemplo 159			
Ejemplo 118	+	++	-	Ejemplo 160			
Ejemplo 119	+	+	-	Ejemplo 161			
Ejemplo 120	+	+	-	Ejemplo 162			
Ejemplo 121				Ejemplo 163			
Ejemplo 122	-	+++	-	Ejemplo 164			
Ejemplo 123	-	+	-	Ejemplo 170			
Ejemplo 124	+	+	-	Ejemplo 171			
Ejemplo 125	+	+	-	Ejemplo 172			
Ejemplo 126	-	+	-	Ejemplo 173			
Ejemplo 127	-	+++	-	Ejemplo 174			
Ejemplo 128	+	+	++	Ejemplo 175			
Ejemplo 129	-	++	-	Ejemplo 176			
Ejemplo 130	+	+	-	Ejemplo 177			
Ejemplo 131	++	+	-	Ejemplo 178			
Ejemplo 132				Ejemplo 179			

+ es menor o igual a 25 % de inhibición a 1  $\mu$ M; ++ es menor o igual a 50 % de inhibición pero mayor o igual a 25 % a 1  $\mu$ M; +++ es menor o igual a 100 % de inhibición pero mayor o igual a 50 % a 1  $\mu$ M;



**Ensayo 3: Ensayo de proliferación celular in vitro en líneas celulares leucémicas**

Los ensayos de inhibición del crecimiento se realizaron usando 10 % de medio complementado con FBS. Las células se sembraron a una concentración de 5000 - 20,000 células/pocillo en una placa de 96 pocillos. Se añadió el compuesto de prueba a un intervalo de concentración de 0,01 a 10000 nM después de 24 h. El crecimiento se evaluó usando el ensayo de reducción de tinte (MTT) de bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio a 0 h (antes de la adición del compuesto de prueba) y 48 h después de la adición del compuesto de prueba. La absorbancia se leyó en un Fluostar Optima (BMG Labtech, Alemania) a una longitud de onda de 450 nm. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism y se calculó en consecuencia la inhibición porcentual debido al compuesto de prueba en comparación con el control. Los ejemplos de compuestos de la presente invención, cuando se evaluaron @ 1 uM en líneas celulares THP-1; DLBCL; HL-60; MDA-MB-468; RPMI8226 y TOLEDO, mostraron una inhibición de 20 a 80 %.

**Ensayo 4: Determinación de citotoxicidad en líneas celulares leucémicas**

La citotoxicidad de los compuestos de prueba se determinó usando un kit de ensayo de lactato deshidrogenasa (Cayman Chemicals, MI) según las instrucciones del fabricante con algunas modificaciones menores. En resumen, se sembraron 20,000 células/pocillo en medio RPMI-1640 completo en una placa de cultivo de tejido de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub>. Se agregaron inhibidores a los pocillos en triplicado a las concentraciones deseadas. Se usaron doxorubicina y/o 1 % de triton X como control positivo. Después de 48 h, el medio se retiró y se sometió a ensayo de lactato deshidrogenasa en un ensayo colorimétrico. Se midió la densidad óptica en un lector de microplacas (BMG Labtech., Alemania) a 490 nM. Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (Graphpad software; San Diego CA).

Resultados: Se encontró que los ejemplos de compuestos de la presente invención eran no tóxicos cuando se analizaron @ 10 uM.

**Ensayo 5: Inhibición de la señalización de PI3Kδ en basófilos de sangre completa humana**

La señalización de PI3Kδ en basófilos manifestada por una alteración de la expresión de CD63 inducida por anti-FcεR1 es un marcador farmacodinámico útil determinado usando el kit Flow2CAST® (Buhlmann Laboratories, Suiza). En resumen, implica los siguientes pasos:

- Mezclar la muestra de sangre anticoagulada invirtiendo el tubo de venipuntura varias veces.
- Preparar tubos con 3,5 ml de polipropileno o poliestireno frescos y libres de pirógeno adecuados para mediciones de citometría de flujo.
- Añadir 49 µl de sangre completa de pacientes a cada tubo.
- Añadir 1 µl de 10 % de DMSO (fondo) o compuesto (10 % de DMSO) a los tubos asignados y mezclar suavemente. Incubar a temperatura ambiente durante 15 min.
- Colocar mediante una pipeta 50 µl del amortiguador de estimulación (fondo) o anticuerpo **anti- FcεRI Ab** a cada tubo.
- Añadir 100 µl de amortiguador de estimulación a cada tubo.
- Mezclar suavemente. Añadir 20 µl de reactivo de tinción (mezcla 1:1 de FITC-CD63 y PE-CCR3) a cada tubo.
- Mezclar suavemente, cubrir los tubos e incubar durante 15 minutos a 37 °C en un baño de agua, (usar un incubador tomará alrededor de 10 minutos más de tiempo de incubación debido a una transferencia de calor menos eficaz).
- Añadir 2 ml de reactivo de lisis precalentado (18-28 °C) a cada tubo, mezclar suavemente.
- Incubar durante 5 -10 minutos a 18-28 °C.
- Centrifugar los tubos durante 5 minutos a 500 x g.
- Decantar el sobrenadante usando papel secante.
- Resuspender el sedimento celular con 300-800 µl de amortiguador de lavado.
- Agitar en un vórtex suavemente y adquirir los datos en el citómetro de flujo en el mismo día.

- Se debe determinar el porcentaje de células positivas para CD63 en la población de basófilos regulados en diferentes grupos de tratamiento y se deben normalizar a control de vehículo.

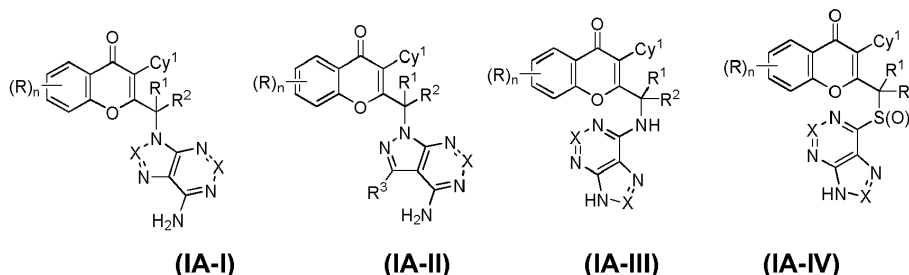
5 **Ensayo 6: Inhibición de apoptosis en líneas celulares leucémicas**

Se determinó la apoptosis en células leucémicas usando un kit de caspasa 3 in-situ (Millipore, EUA) como se describe a continuación:

- 10
- Sembrar células leucémicas a una densidad de  $1 \times 10^6$  células/pocillo en una placa de 6 pocillos.
  - Añadir compuesto de prueba/DMSO a concentraciones deseadas.
- 15
- Incubar la placa durante 24 h a 37 °C en un incubador al 5 % de CO<sub>2</sub>.
  - Recoger las células en un tubo de centrifugación de 2 ml.
  - Añadir 1,6 µl de reactivo FLICA 5X recién preparado y mezclar las células golpeando suavemente los tubos.
- 20
- Incubar los tubos durante 1 hora a 37 °C en 5 % de CO<sub>2</sub>.
  - Añadir 2 ml de amortiguador de lavado 1X a cada tubo y mezclar.
  - Centrifugar las células a  $<400 \times g$  durante 5 minutos a temperatura ambiente.
- 25
- Retirar cuidadosamente el sobrenadante y descartarlo y agitar en un vórtex suavemente el sedimento celular para interrumpir cualquier aglutinación célula a célula.
  - Resuspender el sedimento celular en 300 µl de amortiguador de lavado 1X.
- 30
- Colocar 100 µl de cada suspensión celular en cada uno de los dos pocillos de una placa de microtitulación negra. Evitar la creación de burbujas.
- 35
- Leer la absorbancia de cada micropocillo usando una longitud de onda de excitación de 490 nm y una longitud de onda de emisión de 520 nm.
  - Se debe calcular el aumento del porcentaje en la actividad de caspasa-3 manifestada por una mayor fluorescencia en comparación con el blanco de control.
- 40
- Pese a que la invención en el presente documento se describió con referencia a modalidades particulares, se debe entender que estas modalidades son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente invención. Por lo tanto, se debe entender que se pueden hacer numerosas modificaciones a las modalidades ilustrativas y que se pueden idear otros arreglos sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se describe anteriormente. Se pretende que las reivindicaciones adjuntas definan el alcance de la invención y que los métodos y
- 45
- estructuras dentro del alcance de estas reivindicaciones y sus equivalentes estén cubiertos así.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III) o (IA-IV):



5

o un tautómero del mismo, N-óxido del mismo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 cada aparición de R se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, -OR<sup>a</sup>, CN, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir, alqueno C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, alquino C<sub>2-6</sub> sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> sustituido o sin sustituir, y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

15 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno y alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> directamente ligados a un átomo en común, pueden unirse para formar un grupo oxo (=O) o un anillo de 3 a 10 miembros saturado o no saturado, sustituido o sin sustituir (que incluye el átomo de carbono al cual R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> están ligados), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser los mismos o diferentes y se seleccionan de entre O, NR<sup>a</sup> y S;

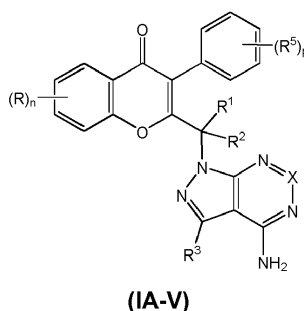
20 Cy<sup>1</sup> es un grupo monocíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

25 cada aparición de R<sup>a</sup> puede ser la misma o diferente y se selecciona independientemente entre hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o -NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup> (donde R<sup>c</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir y alcoxi (C<sub>1-6</sub>)) y -OR<sup>c</sup> (donde R<sup>c</sup> es alquilo (C<sub>1-6</sub>) sustituido o sin sustituir);

30 n es un número entero de 1 a 4; y  
c es 0, 1 o 2,

35 cada aparición de X se selecciona independientemente entre CR<sup>3</sup> o N, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, -NH<sub>2</sub>, yodo, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; y  
donde el término sustituido se refiere a una sustitución seleccionada entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio(=S), alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, -COOR<sup>x</sup>, -C(O)R<sup>x</sup>, -C(S)R<sup>x</sup>, -C(O)ONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>CONR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SOR<sup>y</sup>, -N(R<sup>x</sup>)SO<sub>2</sub>R<sup>y</sup>, -(=N-N(R<sup>x</sup>)R<sup>y</sup>), -NR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(O)R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(S)R<sup>y</sup>, -NR<sup>x</sup>C(S)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -SONR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -OR<sup>x</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -OR<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -OC(O)R<sup>x</sup>, -OC(O)NR<sup>x</sup>R<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>NR<sup>y</sup>C(O)R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)OR<sup>y</sup>, -R<sup>x</sup>C(O)NR<sup>y</sup>R<sup>z</sup>, -R<sup>x</sup>OC(O)R<sup>y</sup>, -SR<sup>x</sup>, -SOR<sup>x</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>x</sup>, y -ONO<sub>2</sub>, donde R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> en cada uno de los anteriores grupos pueden ser un átomo de hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o dos cualquiera de R<sup>x</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup> junto con un átomo común al que están enlazados pueden unirse para formar un anillo de 3-10 miembros, saturado o insaturado, sustituido o sin sustituir, que opcionalmente puede incluir heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan entre O, NR<sup>x</sup> o S donde los sustituyentes en los grupos "sustituidos" anteriormente mencionados no pueden sustituirse adicionalmente.

45 2. Un compuesto de la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula (IA-V)

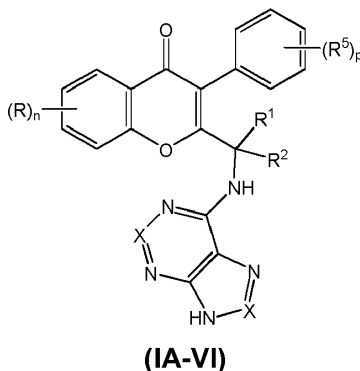


(IA-V)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- 5 R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y X son como se definen en la reivindicación 1; cada aparición de R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

- 10 3. Un compuesto de la reivindicación 1, donde en el compuesto tiene la fórmula (IA-VI):



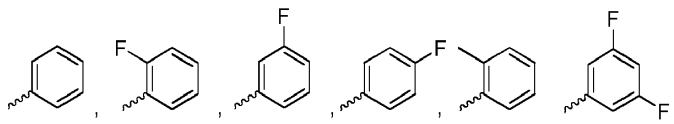
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

- 15 R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y X son como se definen en la reivindicación 1; cada aparición de R<sup>5</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> o halógeno; n es 0, 1, 2, 3 o 4; y p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

- 20 4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir o OR<sup>a</sup>.

- 25 5. Un compuesto de la reivindicación 4, donde R<sup>a</sup> es alquilo.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, donde Cy<sup>1</sup> se selecciona entre:



- 30 7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> representan hidrógeno o alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o sin sustituir.

- 35 8. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde R<sup>3</sup> es yodo, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, alquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir o heteroarilo sustituido o sin sustituir.

9. Un compuesto de la reivindicación una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde X es CR<sup>3</sup> y cada aparición de R<sup>3</sup> es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo o NH<sub>2</sub>.

- 40 10. Un compuesto de la reivindicación 9, donde R<sup>3</sup> es hidrógeno.

11. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto se selecciona entre:

- 45 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-[(9H-Purin-6-iltio)metil]-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-[(9H-Purin-6-iltio)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-[(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil]-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-[(6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 50 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;

- 2-(1-(9H-Purin-6-iltio)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(9H-purin-6-ilamino)metil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 5 2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-bromo-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-metoxi-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-bromo-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-6-bromo-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 10 2-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 15 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)propil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)propil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 20 2-(1-(4-Amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(9H-purin-6-ilamino)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 25 2-((9H-purin-6-ilamino)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-3-(3,5-difluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 30 2-(1-(4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-Amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-Amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 35 2-((4-amino-3-(3-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 (R)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 40 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 45 2-((4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3-(hidroximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 50 2-((4-amino-3-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3-hidroxipropil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 N-(3-(4-amino-1-((4-oxo-3-fenil-4H-cromen-2-il)metil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil) acetamida;  
 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 55 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-3-metilbut-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 60 2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 65 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;



- 2-(1-(4-amino-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3,5-difluoro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-((4-amino-3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 5 (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 ;  
 (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 10 2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(2-fluoro-5-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(1-bencil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 15 2-(1-(4-amino-3-(2-metilpiridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-7-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(6-morfolinopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(dibenzo[b,d]furan-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 20 2-(1-(4-amino-3-(4-fenoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-(benciloxi)-3-clorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-etoxi-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 25 2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(3-(4-acetilfenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-(benciloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 30 2-(1-(4-amino-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-etoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(5-clorotiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 35 2-(1-(4-amino-3-(3-propoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(furan-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(4-etoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 40 2-(1-(4-amino-3-(6-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(pirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(6-hidroxi-naftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 45 2-(1-(4-amino-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 ;  
 2-(1-(4-amino-3-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 ;  
 50 2-(1-(4-amino-3-(6-metoxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(2,4-dimetoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(6-etoxinaftalen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 3-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopropilbenzamid  
 a;  
 55 2-(1-(4-amino-3-(3-(morfolinil-4-carbonil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 2-(1-(4-amino-3-(3-(difluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;  
 5-(4-amino-1-(1-(3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il) furan-2-carbaldehído;  
 y  
 60 2-[[6-Amino-9H-purin-9-il)metil]-6-bromo-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- 65 12. Un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el compuesto es (S)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-6-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y sus sales farmacéuticamente

aceptables del mismo.

13. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5 14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agente anticancerígenos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroides, antihistaminas, analgésicos y mezclas de los mismos.

10 15. Compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 para uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección seleccionado entre una inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad inflamatoria del músculo, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, escleroderma, osteoporosis, eczema, trasplante alogeneico o xenogeneico, rechazo de injertos, enfermedad del huésped contra el injerto, lupus eritematoso, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia grave, anemia hemolítica autoinmunitaria, fibrosis quística, hepatitis recidivante crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis, dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjogren, rechazo de trasplante de órganos, esclerosis múltiple, Guillain-Barre, uveítis autoinmunitaria, anemia hemolítica autoinmunitaria, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmunitaria, arteritis temporal, síndrome anti-fosfolipídico, vasculitis tales como la granulomatosis de Wegener, la enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiformis, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerativa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria, diabetes mellitus tipo 1 o mediada por el sistema inmunitario, enfermedad de Grave. Tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunitaria, trastorno autoinmunitario de la glándula adrenal, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, rechazo de trasplante, rechazo de injerto de piel, artritis, enfermedades óseas asociadas con una resorción ósea aumentada; ileítis, síndrome de Barrett, síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, enfermedad de las vías respiratorias obstructiva crónica; distrofia de córnea, tracoma, oncocercosis, oftalmía simpática, endoftalmía; gingivitis, periodontitis; tuberculosis; lepra; complicaciones urémicas, nefrosis; esclerodermatitis, psoriasis, enfermedades desmielinizantes crónicas del sistema nervioso, neurodegeneración relacionada con el SIDA, enfermedad de Alzheimer, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis viral o autoinmunitaria, trastornos autoinmunitarios, vasculitis del complejo inmunitario, lupus sistémico y eritematoso; lupus sistémico eritematoso (SLE); cardiomiopatía, enfermedad cardíaca isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, pre-eclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y de la médula espinal, cáncer, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; carcinoma de la vejiga, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma del riñón, carcinoma del hígado, carcinoma del pulmón, cáncer de pulmón microcítico, cáncer esofágico, cáncer de la vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello uterino, cáncer de tiroides, cáncer de próstata, cáncer de piel, carcinoma de células escamosas; tumores de origen mesenquimal, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, astrocitoma, neuroblastoma, glioma, schwannoma; melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenoderoma pigmentosum, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides y sarcoma de Kaposi, leucemia linfocítica crónica, mielomas múltiples que incluyen mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario, plasmacitoma extramedular, leucemia linfocítica crónica (CLL); linfoma no Hodgkin (NHL); leucemia mieloide aguda (AML); mieloma múltiple (MM), linfoma linfocítico pequeño (SLL) o linfoma no Hodgkin indolente (I-NHL).

50 16. El compuesto para uso de la reivindicación 15, en el que el tratamiento de la enfermedad se realiza simultáneamente o secuencialmente con al menos otro agente anticancerígeno, agente antiinflamatorio, agente inmunosupresor, esteroide, agente antiinflamatorio no esteroideo, antihistamínico, analgésico o una mezcla de los mismos.