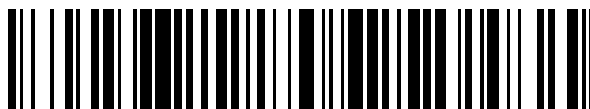


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 874**

51 Int. Cl.:

C07D 311/22 (2006.01)

C07D 311/36 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.05.2012** **PCT/US2012/036594**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.11.2012** **WO12151525**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2012** **E 12722989 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2018** **EP 2705029**

54 Título: **Compuestos novedosos como moduladores de proteína cinasas**

30 Prioridad:

04.05.2011 IN 1542CH2011

09.01.2012 IN 81CH2012

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

29.04.2019

73 Titular/es:

RHIZEN PHARMACEUTICALS S.A. (100.0%)

Fritz Courvoisier 40

2300 La Chaux de Fonds, CH

72 Inventor/es:

NAGARATHNAM, DHANAPALAN;

VAKKALANKA, SWAROOP KUMAR V.S.;

MUTHUPPALANIAPPAN, MEYYAPPAN;

VISWANADHA, SRIKANT;

BABU, GOVINDARAJULU y

BHAVAR, PRASHANT KASHINATH

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

ES 2 710 874 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos novedosos como moduladores de proteína cinasas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de las Solicitudes de Patente Provisionales de India n.º 1542/CHE/2011 con fecha 4 de mayo de 2011 y 81/CHE/2012 con fecha 9 de enero de 2012.

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, treonina o tirosina. La fosforilación generalmente da como resultado un cambio funcional de la proteína diana (sustrato) mediante la
- 25 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.

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

- 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
- 35 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.

- 40 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
- 45 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.

- 50 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
- 55 cinasa alterada está implicada en diversas enfermedades patológicas diferentes. Estas incluyen trastornos inmunológicos, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias y enfermedades degenerativas.

- 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
- 60 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.

- 65 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 α , β , γ y δ (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 α , β y δ y una subunidad reguladora (p85, p55 o p50) e Ib, formada por subunidades reguladoras p110 γ 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 α 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 Ia 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 PBK 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. Vase. 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., *Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185, describe la activación de la cascada de señalización de PI3K que tiene un efecto positivo en el crecimiento, supervivencia y proliferación celular. La sobreexpresión 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.

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-benzopiran-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.

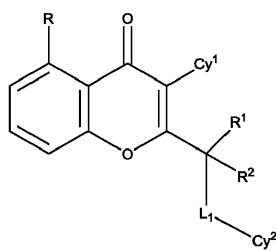
Se han proporcionado revisiones y estudios con respecto a PI3K y vías de la proteína cinasa relacionadas en Pixu Liu et. ál. (*Nature Reviews Drug Discovery*, 2009, 8, 627-644); Nathan T. et. ál. (*Mol Cancer Ther.*, 2009;8 (1) enero de 2009); Romina Marone et, ál. (*Biochimica et Biophysica Acta* 1784 (2008) 159-185) y B. Markman et. ál. (*Annals of oncology Advance access* publicado en agosto de 2009). Todas estas patentes y/o solicitudes de patentes y divulgaciones bibliográficas se incorporan en el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines.

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.

Además se hace referencia en el presente documento a la Solicitud de Patente Internacional N.º PCT/IB2010/002804, presentada el 3 de noviembre de 2010, y la Solicitud de Patente de Estados Unidos N.º 12/938.609, presentada el 3 de noviembre de 2010 que generalmente desvelan 2,3 disustituida-4H-cromen-4-ona. El documento WO2005/056014 divulga compuestos de benzopirona para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con fosfoinositido 3 cinasa.

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 PI3K. En una forma de realización, el compuesto de la presente invención tiene la fórmula:



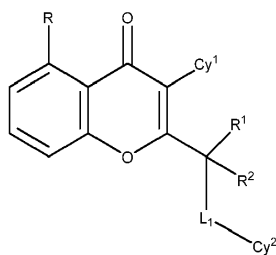
(I)

donde

cada aparición de R se selecciona independientemente de hidróxido, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, 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, cicloalquilalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalquenalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir,
 heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir,
 heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x,
 -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xR^y, -NR^xCONR^xR^y, -N(R^x)SOR^x, -N(R^x)SO₂R^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^xR^y, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y,
 -OR^x, -OR^xC(O)NR^xR^y, -OR^xC(O)OR^x, -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^xR^y, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -ONO₂, donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los
 grupos anteriores 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, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir,
 cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin
 sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterociclalquilo sustituido, o amino sustituido
 o sin sustituir, o (i) cualesquiera dos de R^x y R^y pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin
 sustituir, saturado o insaturado de 3-14 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que
 pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^z o S, o (ii) cualesquiera dos de R^x y R^y se unen
 para formar un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR^f) (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir).
 R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo
 C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo
 sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir y
 heterociclilo sustituido o sin sustituir, o tanto R¹ como R² unidos directamente para formar un átomo común,
 pueden unirse para formar un grupo oxo (=O) o un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de
 3-10 miembros (incluyendo el átomo de carbono al que están unidos R¹ y R²), que puede incluir
 opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;
 Cy¹ 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;
 Cy² se selecciona de un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo
 sustituido o sin sustituir;
 L₁ está ausente o se selecciona de -(CR^aR^b)_q-, -O-, -S(=O)_q-, -NR^a- o -C(=Y)-.
 cada aparición de R^a y R^b puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de hidrógeno,
 halógeno, hidróxido, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, -NR^cR^d (donde R^c y R^d son
 independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxido, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, o alcoxi (C₁₋₆))
 y -OR^c (donde R^c es alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir) o cuando R^a y R^b están unidos directamente a un
 átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o formar un anillo sustituido o sin sustituir,
 saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo común al que están unidos directamente R^a y
 R^b), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se
 seleccionan de O, NR^d (donde R^d es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir (C₁₋₆)) o S;
 Y se selecciona de O, S, y NR^a; y
 q es 0, 1 o 2

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

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I-A)



(IA)

donde

cada aparición de R se selecciona independientemente de halógeno, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, o tanto R¹ como R² unidos directamente a un átomo común, pueden unirse para formar un grupo oxo (=O) o un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo de carbono al que están unidos R¹ y R²), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;

Cy¹ es un grupo monocíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

Cy² se selecciona de un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

L₁ está ausente o se selecciona de -(CR^aR^b)_q-, -O-, -S(=O)_q-, -NR^a- o -C(=Y)-.

cada aparición de R^a y R^b puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, -NR^cR^d (donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir o alcoxi (C₁₋₆)) y -OR^c (donde R^c es alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir) o cuando R^a y R^b están unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo común al que están unidos directamente R^a y R^b), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^d (donde R^d es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir (C₁₋₆)) o S;

Y se selecciona de O, S, y NR^a; y

q es 0, 1 o 2

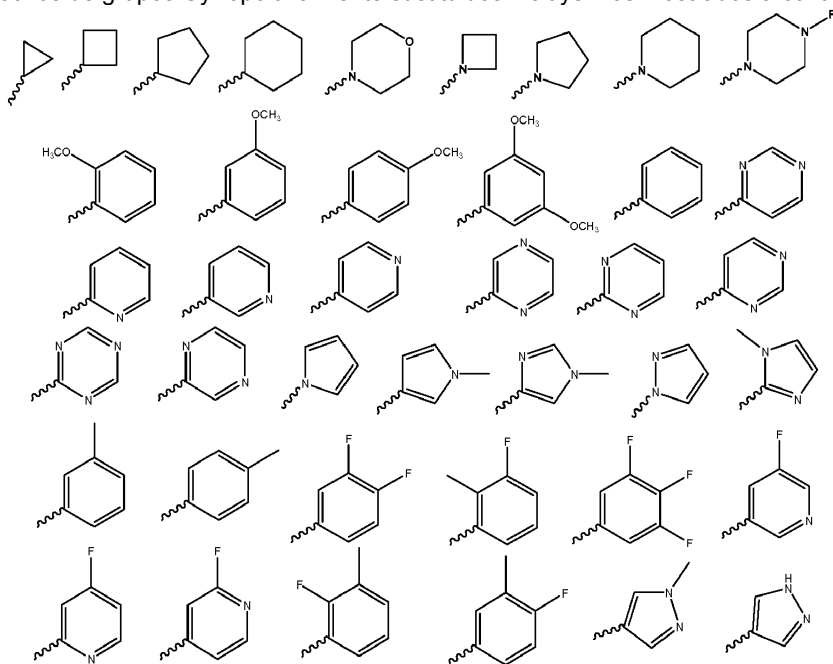
donde el término sustituido se refiere a una sustitución seleccionada de hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^yR^z, -NR^xCONR^yR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^yR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^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, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, donde (i) R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo C₆₋₂₀ sustituido o sin sustituir, aril C₆₋₂₀ (alquilo C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido o sin sustituir, cicloalquil C₃₋₁₂ (alquilo C₁₋₈) sustituido o sin sustituir, cicloalqueno C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5-14 miembros (donde los heteroátomos se seleccionan de N, O, y S), heteroarilo (alquilo C₁₋₈) sustituido o sin sustituir de 5-14 miembros (donde los heteroátomos se seleccionan de N, O, y S), anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir de 3-15 miembros (donde los heteroátomos se seleccionan de N, P, O, y S), o heterociclilo (alquilo C₁₋₈) sustituido de 3-15 miembros, o cualesquiera dos de R^x, R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x (R^x es hidrógeno o alquilo C₁₋₆) o S, y (ii) los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden estar sustituidos adicionalmente un tautómero del mismo, un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA) donde R se selecciona de halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir u OR^a.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA) donde R se selecciona de flúor, metilo, morfina u -OCH₃.

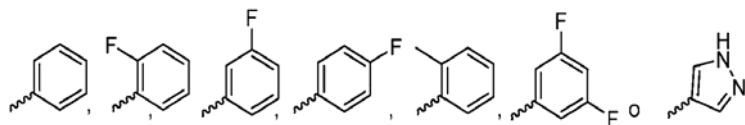
Se prefiere además un compuesto que tenga la fórmula (I) o (IA) donde Cy¹ se selecciona de arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Los ejemplos ilustrativos de grupos Cy¹ opcionalmente sustituidos incluyen los mostrados a continuación:



5

10 Se prefiere además un compuesto que tenga la fórmula (I) o (IA), donde Cy¹ se selecciona de



15

Se prefiere además un compuesto que tenga la fórmula (I) o (IA), donde Cy¹ es fenilo sustituido o sin sustituir o pirazol.

Se prefiere además un compuesto que tenga la fórmula (I) o (IA) donde Cy¹ es fenilo sustituido.

Se prefiere además un compuesto que tenga la fórmula **(I)** o **(IA)**, donde Cy¹ es 2-metil fenilo, 2-fluoro fenilo, 3-fluoro fenilo, 4-fluoro fenilo o pirazol-4-ilo.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA), donde R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir (por ejemplo, metilo).

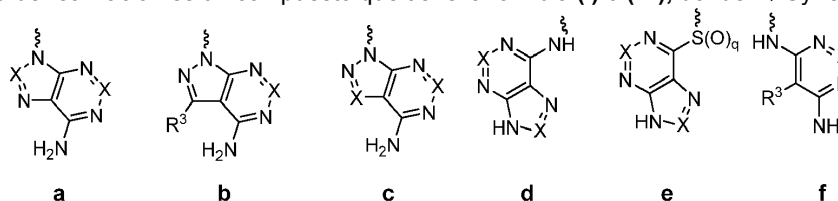
Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA), donde L₁ se selecciona de -S(=O)_q- o -NR^a.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA), donde q es 0.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA), donde R^a es hidrógeno.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA), donde L₁ está ausente.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) o (IA), donde L₁-Cy² se selecciona de



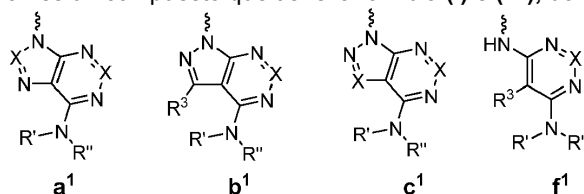
35 donde

 $X \in \mathbb{R}^3; y$

cada aparición de R³ 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, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o un anillo heterocíclicolalquilo sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, u $-\text{ONO}_2$, donde R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores 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, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterocíclicolalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x , R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f o S (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir).

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) e (IA), donde L_1 -Cy² se selecciona de

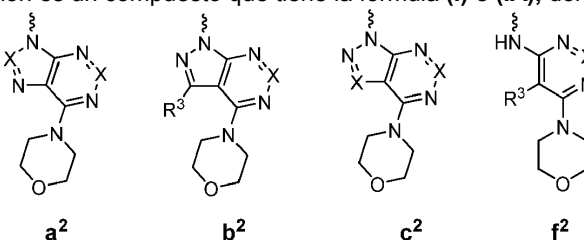


donde

X y R^3 son los mismos que se han definido anteriormente; y

cada aparición de R^y y R^z 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, 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, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo heterocíclicolalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, y $-\text{ONO}_2$, o tanto R^y como R^z junto con el átomo de nitrógeno pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S; R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores 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, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterocíclicolalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x , R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f o S (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir); y q es 0, 1 o 2.

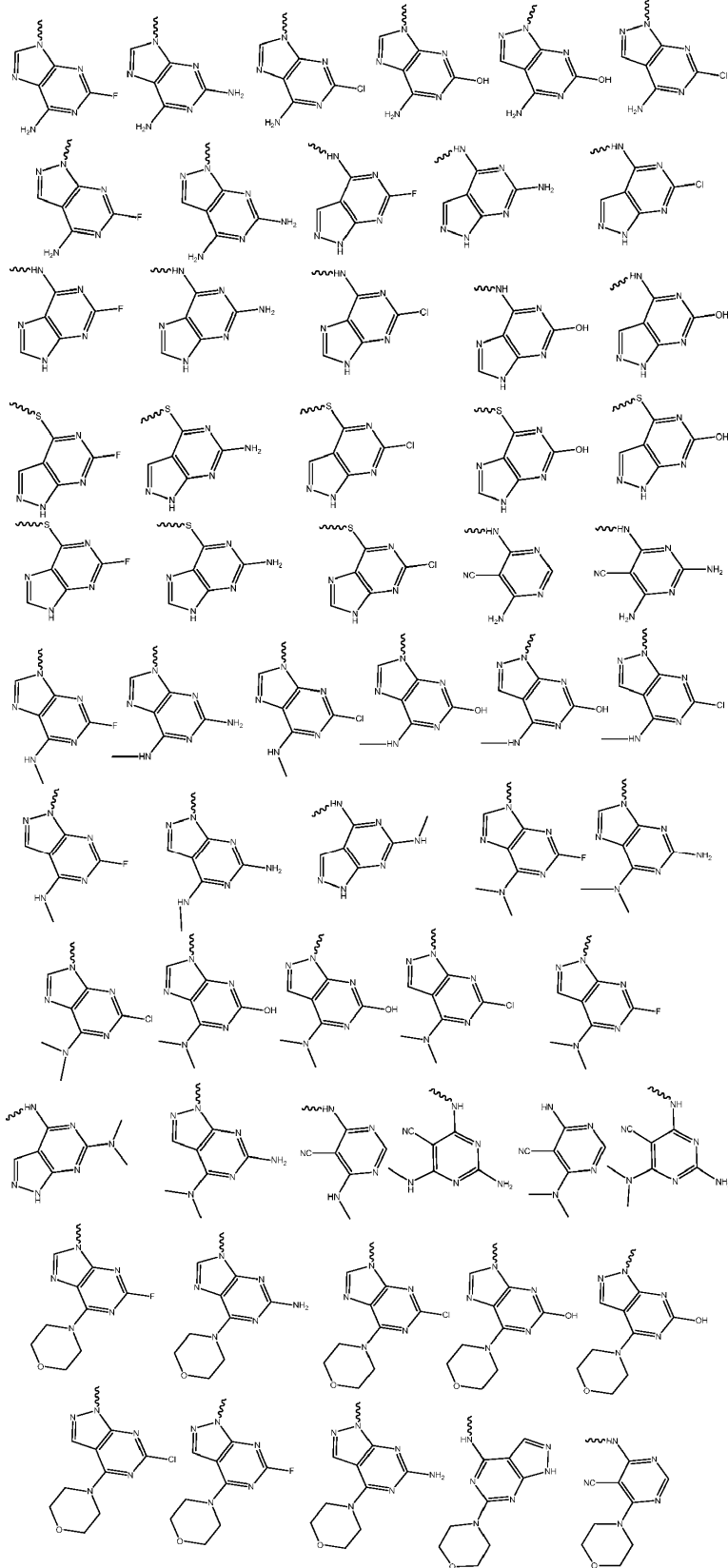
Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (I) e (IA), donde L_1 -Cy² se selecciona de

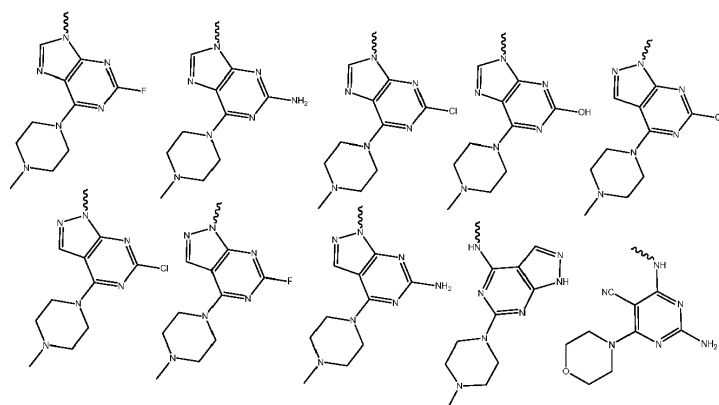


donde

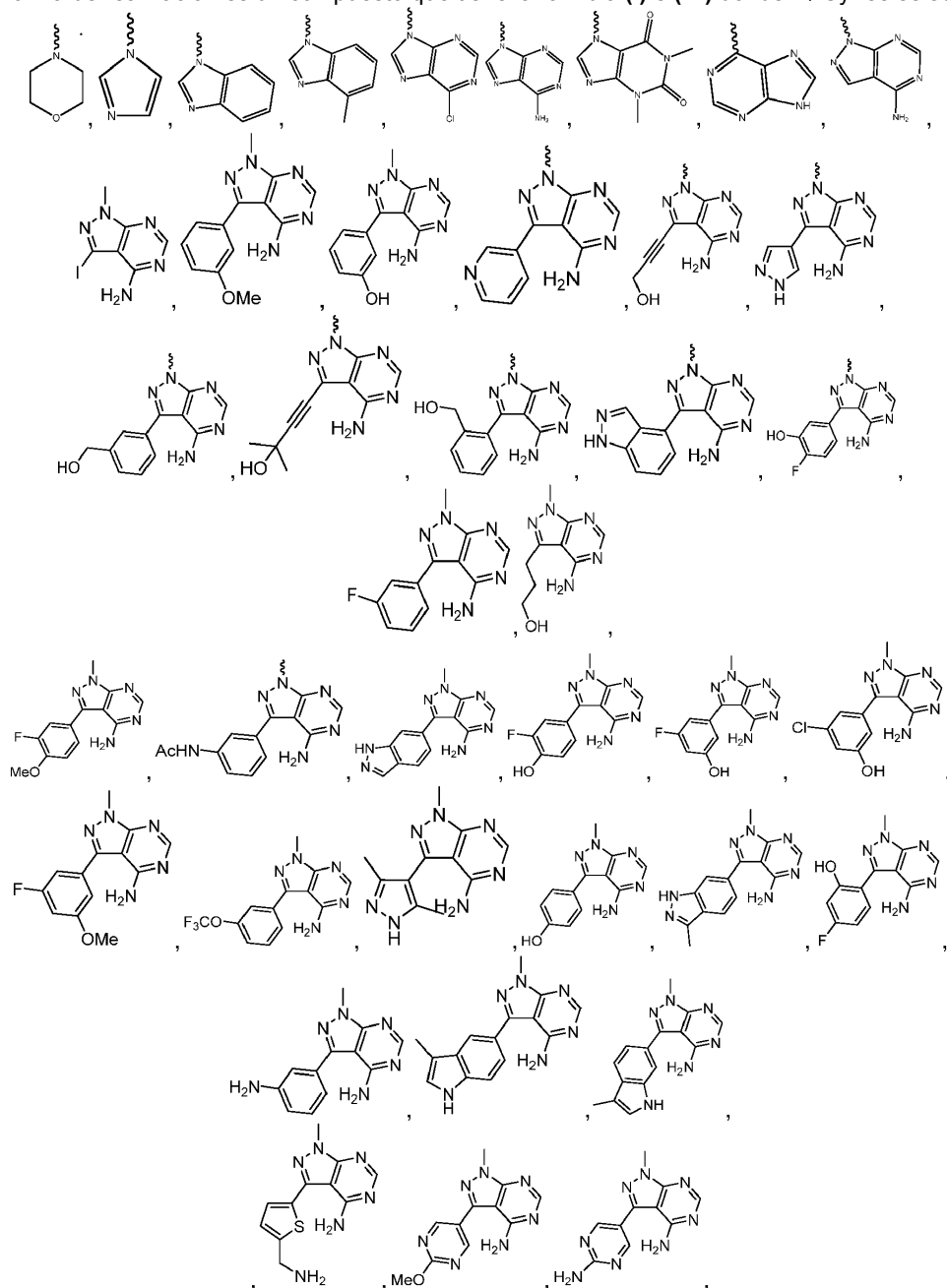
X y R^3 son los mismos que se han definido anteriormente.

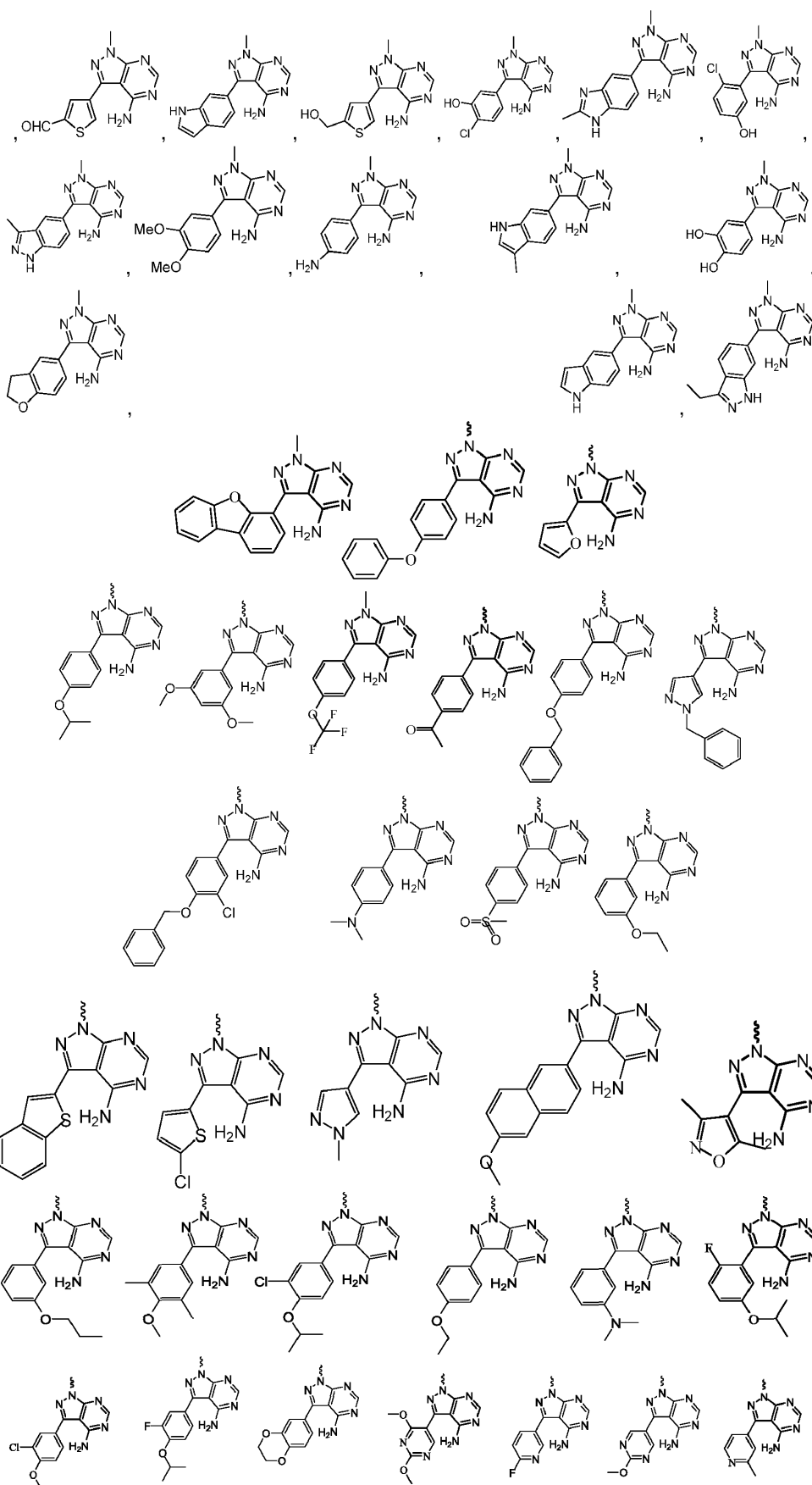
Por ejemplo, L₁-Cy² se representa como la fórmula a, b c, d e, o f anterior y puede ser

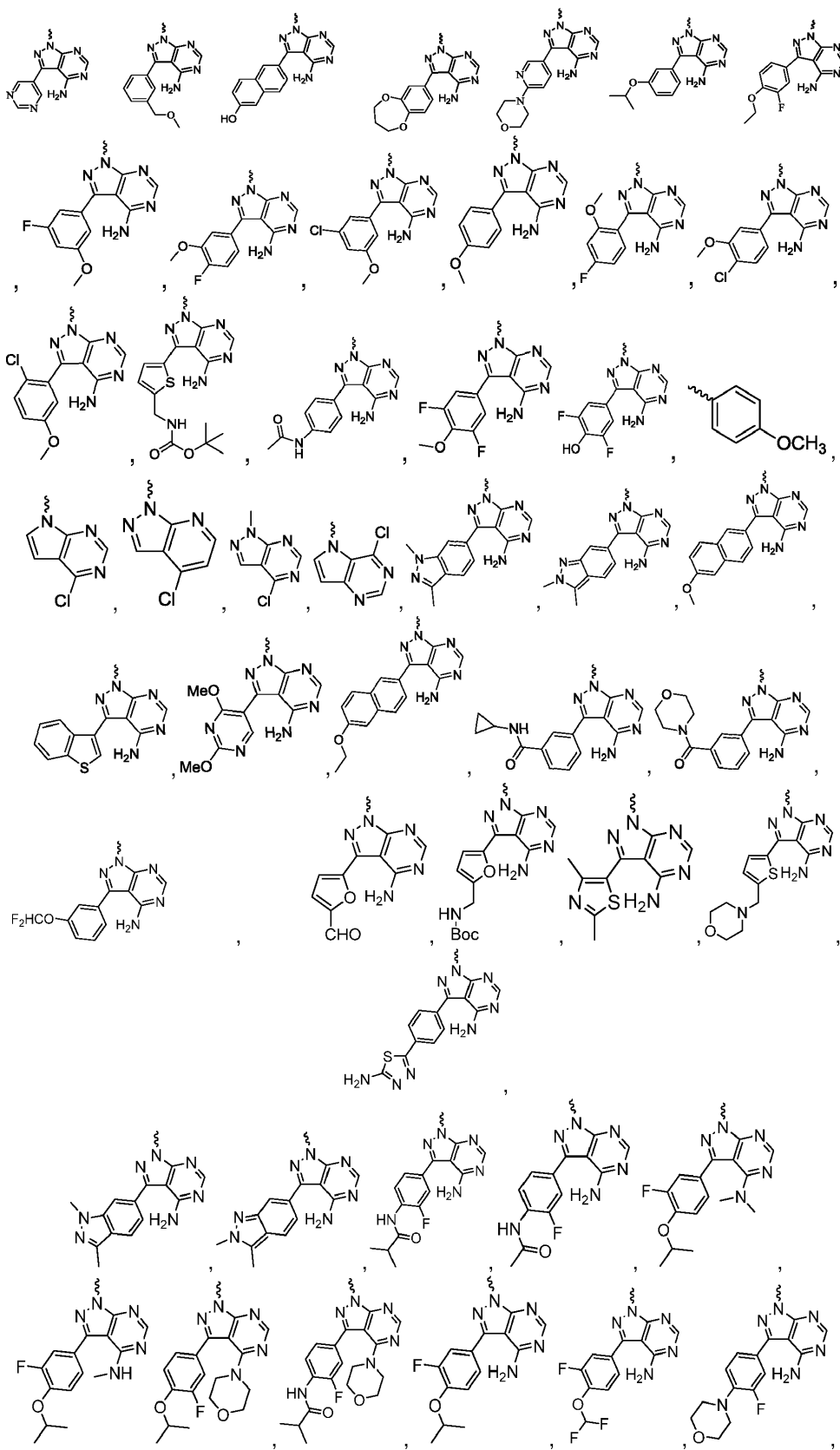


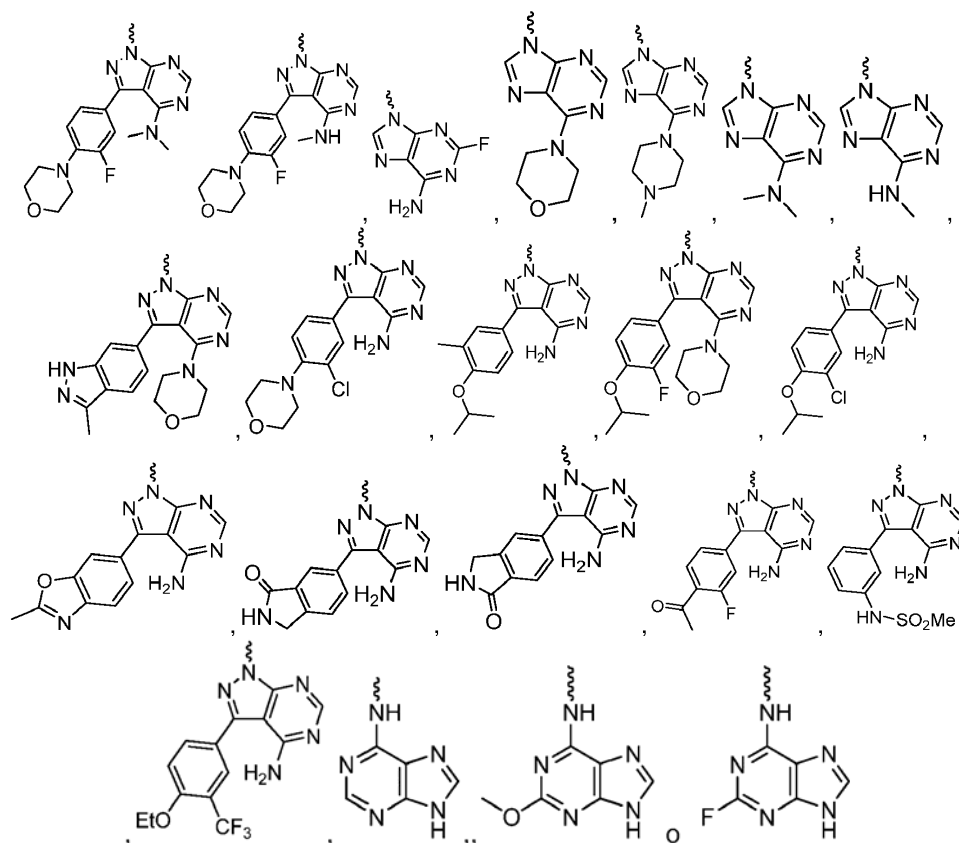


Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula **(I)** e **(IA)** donde L1-Cy² se selecciona de



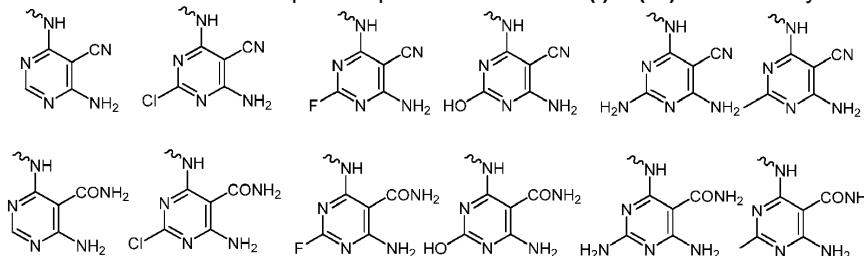






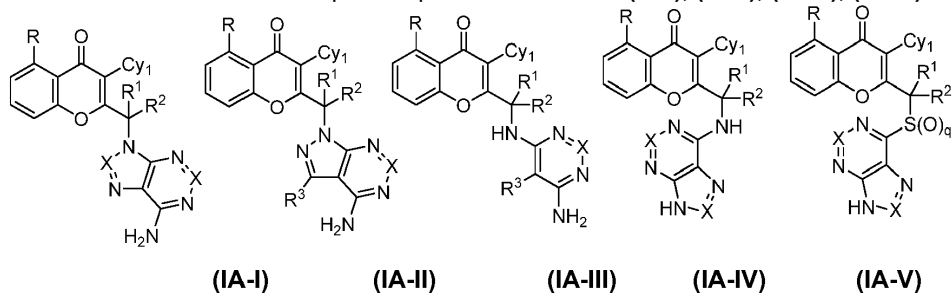
5

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (II) o (IA) donde L₁-Cy² se selecciona de



10

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV) o (IA-V).



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

15

R se selecciona de halógeno, -OR^a, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

20

R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir o tanto R¹ y R² unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo común al que están unidos directamente R¹ y R²), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se

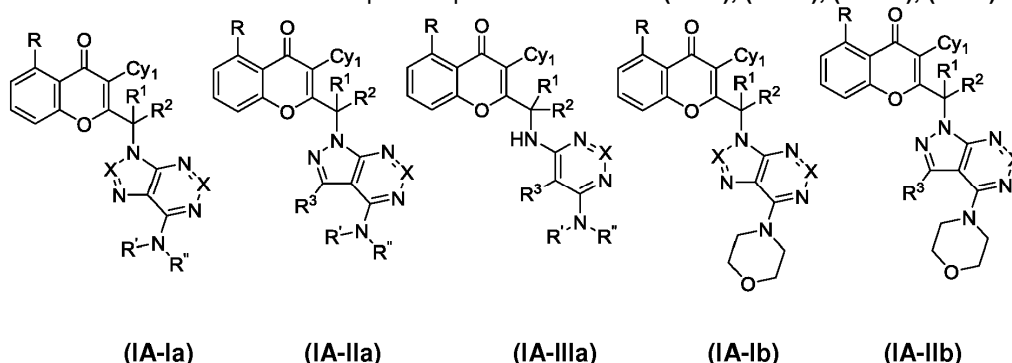
seleccionan de O, NR^a y S;

Cy¹ es un grupo monocíclico seleccionado de cicloalquilo sustituido o sin sustituir, grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

cada aparición de X se selecciona independientemente de CR³ o N;

cada aparición de R³ 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, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o un anillo heterociclalquilo sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, -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)SO₂R^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, -SO₂NR^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, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, u -ONO₂, donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterociclalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x, R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S; y q es 0, 1 o 2.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-Ia), (IA-Ib), (IA-IIa), (IA-IIb) o (IA-IIIa).

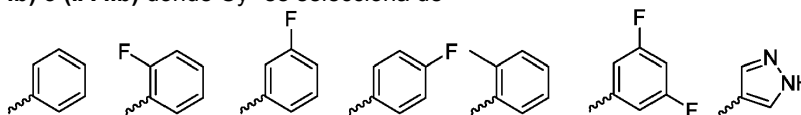


donde X, R³, R¹ y R² son los mismos que se han definido anteriormente.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIb), (IA-IIIa), (IA-IIIb) o (IA-IIIc) donde R se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, OR^a o morfolina.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIb), (IA-IIIa), (IA-IIIb) o (IA-IIIc) donde R se selecciona de hidrógeno, halógeno, OR^a o morfolina.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIb), (IA-IIIa), (IA-IIIb) o (IA-IIIc) donde Cy¹ se selecciona de



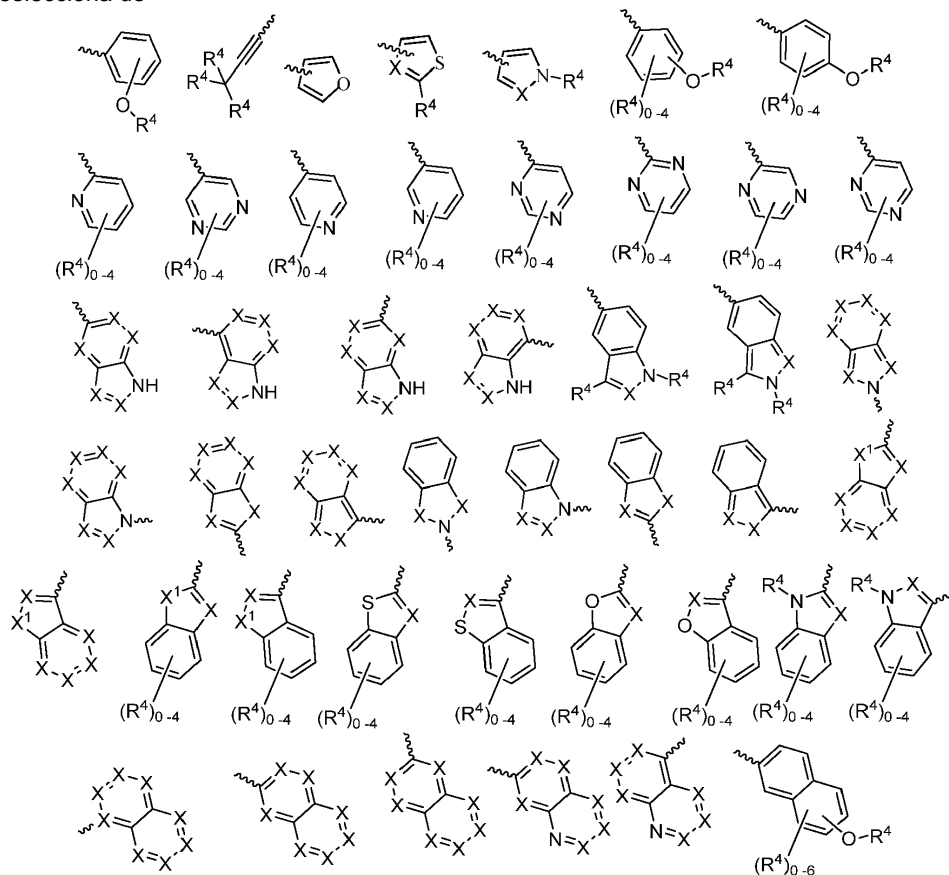
Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIb), (IA-IIIa), (IA-IIIb) o (IA-IIIc) donde R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-II), (IA-III), (IA-IIa), (IA-IIIa) o (IA-IIIb) donde R³ se selecciona de yodo, ciano, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-II), (IA-III), (IA-IIa), (IA-IIIa) o (IA-IIIb) donde R³ se selecciona de alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, y heteroarilo sustituido o sin

sustituir

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-II), (IA-III), (IA-IIa), (IA-IIIa) o (IA-IIb) donde R^3 se selecciona de



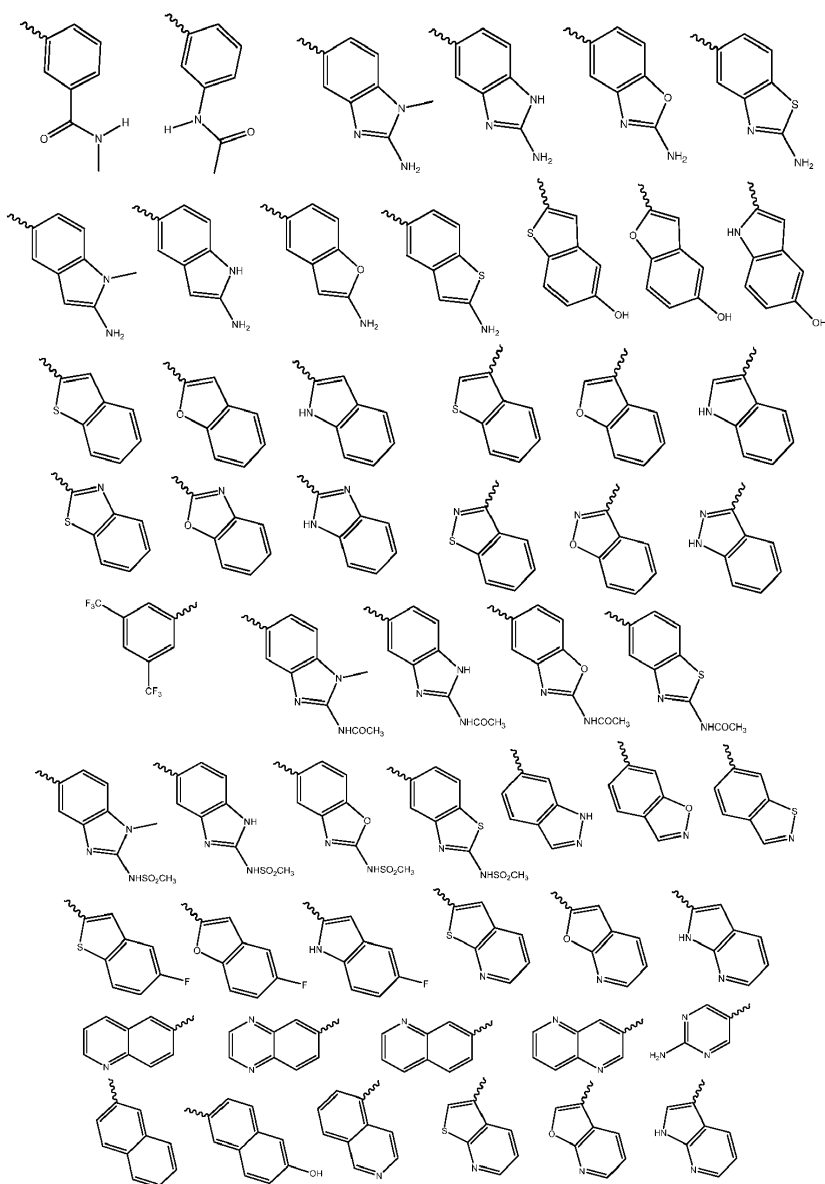
donde

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

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, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, o un anillo heterocíclicolalquilo sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, $-COOR^x$, $-C(S)RX$, $-C(O)NR^xR^y$, $-C(O)ONR^xR^y$, $-NR^yR^z$, $-NR^xCONR^yR^z$, $-N(R^x)SOR^y$, $-N(R^x)SO_2R^y$, $-N(R^x)N(R^y)R^z$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(S)R^y$, $-NR^xC(S)NR^yR^z$, $-SONR^xR^y$, $-SO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OR^xC(O)NR^yR^z$, $-OR^xC(O)OR^y$, $-OC(O)R^x$, $-OC(O)NR^xR^y$, $-R^xNR^yC(O)R^z$, $-R^xOR^y$, $-R^xC(O)OR^y$, $-R^xC(O)NR^yR^z$, $-R^xC(O)R^x$, $-R^xOC(O)R^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, u $-ONO_2$, donde R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores 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, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterocíclicolalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x , R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S;

Por ejemplo, R^3 puede ser una cualquiera de las siguientes:



5

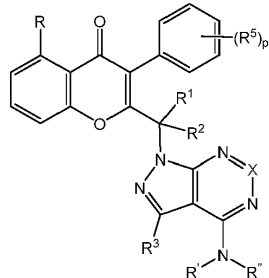
10

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-III) o (IA-IIIa) donde R^3 se selecciona de yodo, ciano o alquilino sustituido o sin sustituir.

15

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-IIb) donde X es CR^3 y cada aparición de R^3 es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo o NH_2 .

Todavía otra forma de realización es un compuesto de fórmula (IA-VI)



(IA-VI)

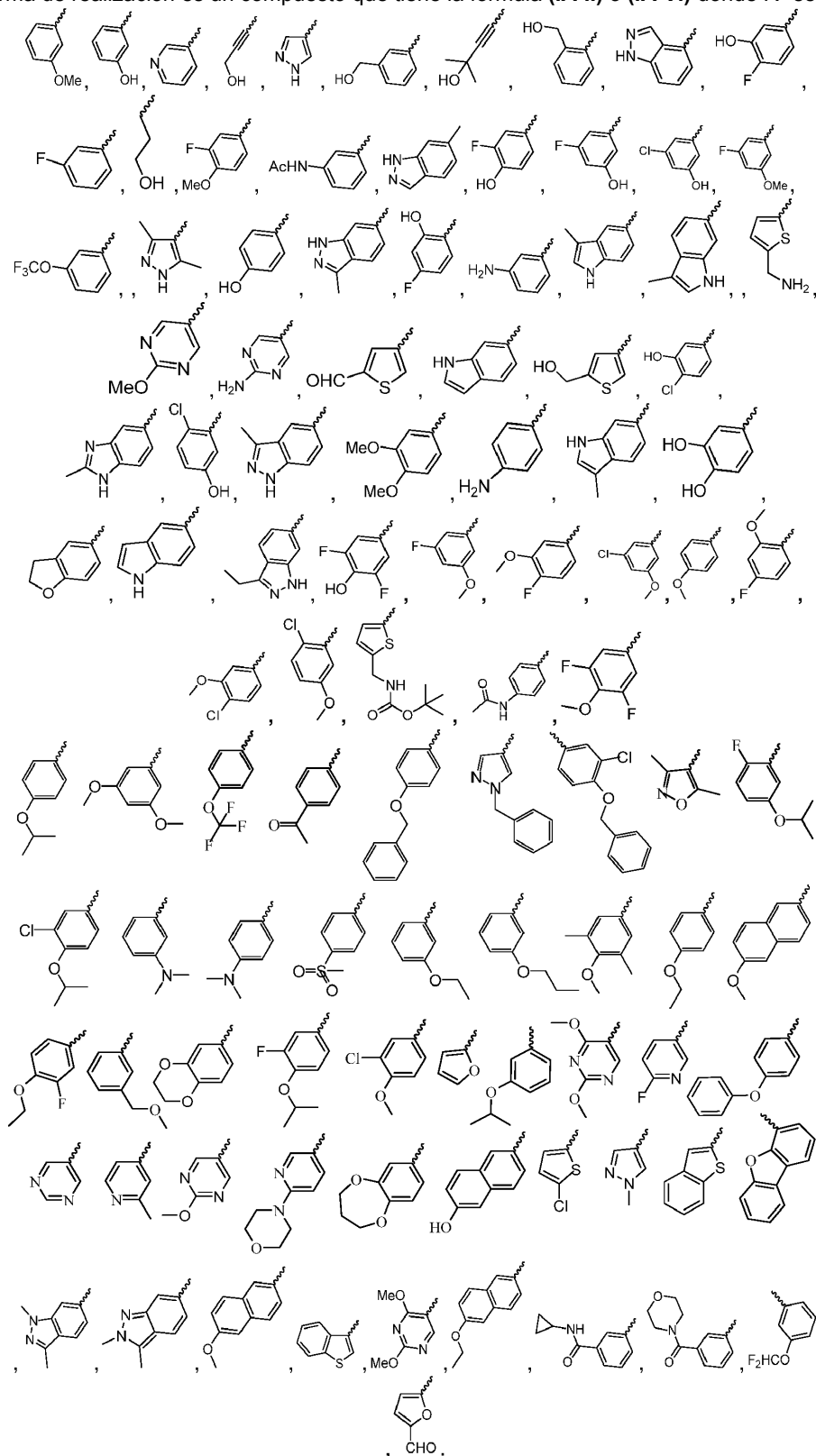
20

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

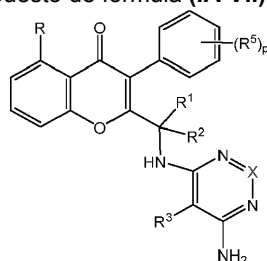
R, R¹, R², R³, R', R'' y X son como se han definido anteriormente con respecto a cualquiera de las fórmulas (I), (IA) o (IA-II);
 cada aparición de R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno; y
 p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

5

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-II) o (IA-VI) donde R³ se selecciona de



5 Todavía otra forma de realización es un compuesto de fórmula (IA-VII)



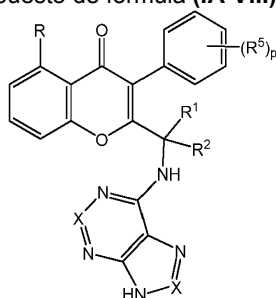
(IA-VII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

10 (IA-III);
cada aparición de R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno; y
p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

15

Todavía otra forma de realización es un compuesto de fórmula (IA-VIII)



(IA-VIII)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

20 R, R¹, R² y X son como se han definido anteriormente con respecto a cualquiera de las fórmulas son como se han definido anteriormente con respecto a cualquiera de las fórmulas (I), (IA) o (IA-IV); cada aparición de R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno; y p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

25 Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde R es halógeno (tal como flúor) o alquilo C₁₋₆ (tal como metilo).

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde p es 0.

30 Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde p es 1 y R⁵ es 3-fluoro, 2-fluoro, 4-fluoro o 2-metilo.

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde R¹ es metilo y R² es hidrógeno.

- 5 Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde R¹ es etilo y R² es hidrógeno.

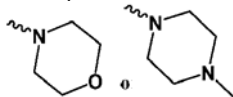
Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde R¹ y R² son hidrógeno.

- 10 Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde X es C-H, C-F, C-Cl, C-NH₂ o C-OH.

Se prefiere además un compuesto que tenga la fórmula (IA-VI), (IA-VII) o (IA-VIII) donde X es C-H.

- 15 Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI) donde cada uno de R' y R'' se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆ (tal como metilo).

Todavía otra forma de realización es un compuesto que tiene la fórmula (IA-VI) donde -NR'R'' juntos representan



- 20 Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los especificados a continuación y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. La presente invención no debe interpretarse como limitada a los mismos.

- 25 1. 2-(6-Amino-9H-purin-9-il)metil-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona
2.
2-((4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona
30 3.
2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
4.
2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
35 5.
2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
6.
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
40 7.
(+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
8.
(-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
45 9.
2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
50 9a. (+)-
2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
9b. (-)-
55 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
10.
2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
60 11. 2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
12.
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

13. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona
14. 2-(1-(4-amino-3-(benzofuran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
15. 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
16. 2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 16a. (+)-2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 16b. (-)-2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
17. 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
18. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona
19. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
20. 2-(1-(4-amino-3-(3-isopropil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
21. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
22. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(2-idroxi-etilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
23. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(isopropilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
24. 2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
25. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
26. 2-(1-(4-amino-3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
27. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
28. 2-(1-(4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
29. 2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona
30. 2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
31. 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
32. 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona
33. 2-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
34. 2-(1-(4-amino-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
35. 2-(1-(4-amino-3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
36. 2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
37. 2-(1-(4-amino-3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
38. 2-(1-(4-amino-3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
39. 2-(1-(4-amino-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 40.

- 2-(1-(4-amino-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
41. 2-(1-(4-amino-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
42. 4-metilbencenosulfonato de
- 5 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
43. 4-metilbencenosulfonato de
- 10 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
44. 2-(1-(4-amino-3-(4-(1-benzhidrilazetid-3-iloxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
45. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 15 46. 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
47. 2-(1-(4-amino-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 20 48. N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida
- 25 49. 2-(1-(4-amino-3-(4-isobutilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
50. 2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 30 51. 2-(1-(4-amino-3-(4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
52. 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida
- 35 53. 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluoro-N-isopropilbenzamida
- 40 54. 2-(1-(4-amino-3-(4-(5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
55. N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)metanosulfonamida
- 45 56. 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida
57. 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopropilbencenosulfonamida
- 50 58. 2-(1-(4-amino-3-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
59. (R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
60. 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencenosulfonamida
- 60 61. 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo
62. 2-(1-(4-amino-3-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 65

63.
2-(1-(4-amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 5 64.
4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-fluoro benzoato de metilo
65. 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona
66.
2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen
- 10 -4-ona
67. 4-metilbencenosulfonato de
(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
68. (+)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 15 69. 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
70.
(R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 20 71.
2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
72.
2-(1-(4-amino-3-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 25 73.
2-(1-(4-amino-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
74.
(5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-2-il)metilcarbamato de terc-butilo
- 30 75.
2-(1-(4-amino-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
76.
2-(1-(4-amino-3-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 35 77.
2-(1-(4-amino-3-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 40 78. (-)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
79.
2-(1-(4-amino-3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
80.
2-(1-(4-amino-3-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 45 81.
N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)isobutiramida
- 50 82.
N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida
83.
2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 55 84.
5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
85.
5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 60 86.
N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida
- 65 87.
N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida

	n-3-il)fenil)isobutiramida		
	88.	Sulfato	de
5	(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	89.		
	(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
10	90.	Canforsulfato	de
	(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	91.		
	2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona		
15	92.		
	2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona		
	93.		
	2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
20	94.	y	95.
	(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		y
	(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona.		
25	96.	y	97.
	(S)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		y
	(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
30	98.		
	2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	99.		
35	5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	100.	y	101.
	(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona		y
40	(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona.		
	102.	y	103.
	(S)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona		y
45	(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona		
	104.		
	(+)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y		
50	105.	(-)	
	5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona.		
	106. 2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	107. 2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
55	108. 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona		
	109. 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona		
	110. 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	111. 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	112.		
60	5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona		
	113.		
	2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		
	114.		
65	(+)-2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona		

115.
(-)-2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 5 116.
(S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluoro fenil)-4H-cromen-4-ona
117.
2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cr omen-4-ona
- 10 118.
2-(1-(4-amino-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
119. 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona
120.
15 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-5-morfolino-4 H-cromen-4-ona
121.
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-morfolino-3-fenil-4H-crome n-4-ona
- 20 122.
6-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindoli n-1-ona
123.
25 5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindoli n-1-ona
124.
2-(1-(3-(4-acetil-3-fluorofenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-crome n-4-ona
125. 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona
- 30 126. y 127. (S)-
2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cro men-4-ona
- y (R)-
2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cro men-4-ona
- 35 128.
N-(3-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil) metanosulfonamida
129. y 130. (S)-2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y (R)- 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 40 131. 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
132.
2-(1-(4-amino-3-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4 H-cromen-4-ona
133.
45 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4 H-cromen-4-ona
134. y 135. (S)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona y (R)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona.
136. (S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluoro fenil)-4H-cromen-4-ona
- 50 137. (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-5-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona
138. 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

Tabla 1							
Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura	Ej.	Estructura
1.		6b.		11.		16b	

2.		7.		12.		17.	
3.		8.		13.		18.	
4.		9.		14.		19.	
5.		9a.		15.		20.	
6.		9b.		16.		21.	
6a.		10.		16 a.		22.	
23.		31.		39.		47.	

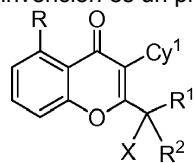
24.		32.		40.		48.	
25.		33.		41.		49.	
26.		34.		42.		50.	
27.		35.		43.		51.	
28.		36.		44.		52.	
29.		37.		45.		53.	
30.		38.		46.		54.	
55.		62.		69.		76.	

56.		63.		70.		77.	
57.		64.		71.		78.	
58.		65.		72.		79.	
59.		66.		73.		80.	
60.		67.		74.		81.	
61.		68.		75.		82.	
83.		90.		97.		104.	

84.		91.		98.		105.	
85.		92.		99.		106.	
86.		93.		100.		107.	
87.		94.		101.		108.	
88.		95.		102.		109.	
89.		96.		103.		110.	
111.		118.		125.		132.	

112.		119.		126.		133.	
113.		120.		127.		134.	
114.		121.		128.		135.	
115.		122.		129.		136.	
116.		123.		130.		137.	
117.		124.		131.		138.	

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un proceso para preparar el compuesto de fórmula

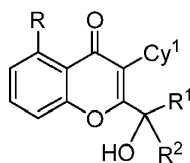


(10)

que comprende las etapas como se representan en el esquema 1 a continuación.

5

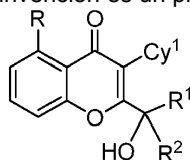
Todavía otra forma de realización de la presente invención es un compuesto de fórmula



(12)

donde las variables son las mismas que se han definido anteriormente.

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un proceso para preparar el compuesto de fórmula



(12)

que comprende las etapas como se representan y se describen en el esquema 1A a continuación.

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un proceso para preparar el compuesto de fórmula (I) que comprende las etapas de convertir un compuesto de fórmula (10) como se representan y se describen en el Esquema 2, 3 o 4 a continuación.

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un proceso para preparar el compuesto de fórmula (II) que comprende las etapas de convertir un compuesto de fórmula (12) como se representan y se describen en el Esquema 2, 3 o 4 a continuación.

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un proceso para preparar el compuesto de fórmula (10), (14) o (15) que comprende las etapas de convertir un compuesto de fórmula (12) como se representan y se describen en el Esquema 1A a continuación.

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un método para inhibir PI3K en un paciente administrando al paciente una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención (por ejemplo, un compuesto de fórmula (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-IIb) como se ha definido anteriormente).

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un método para tratar una enfermedad proliferativa a través de la modulación de una proteína cinasa (tal como PI3K) administrando a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención. En una forma de realización, el compuesto de la presente invención inhibe una proteína cinasa (tal como PI3K).

Todavía otra forma de realización de la presente invención es un método para tratar una enfermedad proliferativa a través de la modulación de una proteína cinasa (tal como PI3K) administrando a un paciente que necesite dicho tratamiento una cantidad eficaz de al menos un compuesto de la presente invención, en combinación (simultánea o secuencialmente) con al menos un agente anticanceroso diferente. En una forma de realización, el compuesto de fórmula I, (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-IIb) inhibe una proteína cinasa (tal como PI3K).

Más particularmente, los compuestos de fórmula I, (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-IIb) y ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, pueden administrarse para el tratamiento, prevención y/o mejora de PI3K y enfermedades o trastornos mediados por una proteína cinasa relacionados, incluyendo cáncer y otras enfermedades o trastornos proliferativos.

Los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una variedad de cánceres, incluyendo 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 mieloide, incluyendo leucemias mielógenas agudas y crónicas, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica;

- tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomioma;
- tumores del sistema nervioso central y periférico, que incluyen astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannomas; y
- otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xenodermoma 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 aquellos tipos mencionados anteriormente en el presente documento), infecciones virales (incluyendo herpesvirus, poxvirus, virus Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus), prevención del desarrollo de SIDA en individuos infectados con VIH, enfermedades autoinmunitarias (incluyendo lupus eritematoso sistémico, glomerulonefritis mediada autoinmune, artritis reumatoide, psoriasis, enfermedad inflamatoria intestinal y diabetes mellitus autoinmune), trastornos neurodegenerativos (incluyendo 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 anemia crónica y anemia aplásica), enfermedades degenerativas del sistema musculoesquelético (incluyendo osteoporosis y artritis), rinosinusitis sensible a la aspirina, fibrosis quística, esclerosis múltiple, enfermedades del riñón y dolor por cáncer.

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 VIH, virus del papiloma humano, herpesvirus, poxvirus, virus de Epstein-Barr, virus Sindbis y adenovirus).

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.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K, que comprende además al menos un agente anticanceroso diferente, un agente antiinflamatorio, un agente inmunosupresor, un esteroide, un agente antiinflamatorio no esteroideo, una antihistamina, un analgésico, o una mezcla de los mismos.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K, es una enfermedad relacionada con el sistema inmune, una enfermedad o trastorno que implica inflamación, cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, o una enfermedad o trastorno renal.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K, se selecciona de inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis, dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjögren, rechazo de trasplante de órganos, esclerosis múltiple, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tal como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 o mediada

inmunológicamente, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunes, trastorno autoinmune de la glándula suprarrenal, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, rechazo de trasplante, rechazo de injertos de piel, artritis, enfermedades óseas asociadas con aumento de la resorción ósea, ileítis, síndrome de Barrett, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, oftalmítis simpática, endoftalmítis; 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 vírica o autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis por complejo inmune, lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (SLE); cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y medular, cáncer, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; carcinoma de vejiga, carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma del riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello del útero, 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 pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K, se selecciona de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, artritis reumatoide, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, rinitis alérgica, lupus eritematoso y colitis ulcerosa, tumores hematopoyéticos de linaje linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica o mielomas múltiples, que incluyen mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario, y plasmacitoma extramedular;

Otra forma de realización de la presente invención se refiere a un compuesto de acuerdo con la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K se selecciona de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, leucemia linfocítica crónica (CLL); linfoma no Hodgkin (NHL); leucemia mieloide aguda (AML); mieloma múltiple (MM), linfoma linfocítico pequeño (SLL), y linfoma no Hodgkin indolente (I-NHL).

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.

En una forma de realización, 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 formas de realización, los rechazos de injerto de trasplante son el resultado de trasplantes de tejido u órganos. En formas de realización adicionales, la enfermedad de injerto contra huésped es el resultado de trasplantes de médula ósea o células madre. Una forma de realización es 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.

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 citostáticos o citotóxicos o anticancerosos, tales como por ejemplo, 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.

- 5 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).

10 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 (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III) (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-IIb)) 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.

15 En una forma de realización, la composición farmacéutica incluye una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más compuestos de la fórmula (I), (IA), (IA-I), (IA-II), (IA-III) (IA-IV), (IA-V), (IA-VI), (IA-VII), (IA-VIII), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-IIb).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 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.

25 El término "alquilo", a menos que se especifique de otro modo, 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 (C₁₋₆)" se refiere a un grupo alquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

30 El término "alquenilo", a menos que se especifique de otro modo, 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 "alquenilo (C₂₋₆)" se refiere a un grupo alquenilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

35 El término "alquinilo", a menos que se especifique de otro modo, 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 "alquinilo (C₂₋₆)" se refiere a un grupo alquinilo como se definió anteriormente que tiene hasta 6 átomos de carbono.

40 El término "alcoxi", a menos que se especifique de otro modo, 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.

45 El término "cicloalquilo", a menos que se especifique de otro modo, 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 (C₃₋₈)" se refiere a un grupo cicloalquilo como se definió anteriormente que tiene hasta 8 átomos de carbono.

50 El término "cicloalquilalquilo", a menos que se especifique de otro modo, 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, ciclobutilmetilo y ciclopentilmetilo.

55 El término "cicloalquenilo", a menos que se especifique de otro modo, 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 "cicloalquenilalquilo" se refiere a un grupo cicloalquenilo 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", a menos que se especifique de otro modo, 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", a menos que se especifique de otro modo, se refiere a un grupo arilo como se definió anteriormente directamente unido a un grupo alquilo como se definió anteriormente, por ej., $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ y $-\text{C}_2\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_5$.

La expresión "anillo heterocíclico", a menos que se especifique de otro modo, 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", a menos que se especifique de otro modo, 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", a menos que se especifique de otro modo, 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]ditianilo, decahidroisoquinolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, pirazolidinilo, quinuclidinilo, tiazolidinilo, tetrahydrofurilo, tritiano, tetrahidropirano, tiomorfolinilo, tiamorfolinilo, 1-oxo-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-tiomorfolinilo.

El término "heteroarilo", a menos que se especifique de otro modo, 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, perhidroazepinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, tetrazolo, tetrahidroisoquinolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, 4-piperidonilo, pirrolidinilo, piridazinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, triazolilo, indanilo, isoxazolilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, isindolilo, indolinilo, isindolinilo, octahidroindolilo, octahidroisindolilo, decahidroisoquinolilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopirano, tetrahydrofurilo, tetrahidropirano, tienilo, benzotienilo, tiamorfolinilo, sulfóxido de tiamorfolinilo, sulfona de tiamorfolinilo, dioxafosfolanilo, 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", a menos que se especifique de otro modo, 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, alquienilo sustituido o sin sustituir, alquinilo 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, cicloalquienilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo heterociclilalquilo sustituido, guanidina sustituida o no sustituida, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C(O)R}^x$, $-\text{C(S)R}^x$, $-\text{C(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C(O)ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N(R}^x\text{)SOR}^y$, $-\text{N(R}^x\text{)SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N-N(R}^x\text{)R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C(S)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{OC(O)R}^x$, $-\text{OC(O)NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C(O)R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C(O)NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C(O)R}^y$, $-\text{R}^x\text{OC(O)R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$ y $-\text{ONO}_2$, donde R^x , R^y y R^z 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, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, amio sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir o anillo heterocíclicialquilo sustituido, o dos cualquiera de R^x , R^y y R^z 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^x (por ej., R^x puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6}) 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 "sustituídos" 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, *terc*-butoxicarbonilo (BOC), benciloxicarbonilo (CBz) y 9-fluorenilmetileno oxycarbonilo (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, el ejemplo no limitante de mezclas intermedias incluye 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 escindiría 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*-nitrobencensulfoniloxi y tosiloxi.

El término "éster" se refiere a un compuesto, que se forma por reacción entre un ácido y un alcohol con eliminación de agua. Un éster puede representarse por la fórmula general $RCOOR'$.

Estos profármacos y ésteres están destinados a estar incluidos dentro del alcance de esta invención.

Adicionalmente, la presente invención también incluye los compuestos que difieren solo en presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos, por ejemplo, el reemplazo de hidrógeno con deuterio o tritio, o el reemplazo de carbono por carbono enriquecido en ^{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 N,N'-diacetil-etilenediamina, glucamina, trietilamina, colina, hidróxido, diciclohexilamina, 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 $(\text{Me})_2\text{SO}_4$; 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, hidrohaluros, acetatos, tartratos, maleatos, citratos, fumaratos, succinatos, palmoatos, metanosulfonatos, benzoatos, salicilatos, bencenosulfonatos, ascorbato, glicerofosfatos y cetoglutaratos.

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 formas de realización 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 formas de realización, por ejemplo, una forma de realización de cualquier composición de materia, composición, método o proceso o similar, que "consiste en" o "consiste esencialmente de" las características descritas.

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_3 = oxiclóruo de fósforo; KCNS = isotiocianato de potasio; TLC = cromatografía de capa fina; MeOH = metanol y CHCl_3 = cloroformo.

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

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.

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.

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 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, 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.

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 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.

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 formas de realización, el paciente es un mamífero y en algunas formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, la CI50 de un compuesto sujeto para pi 10 α , pi 10 β , pi 10 γ o pi 10 δ es menor a alrededor de 1 μ 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 formas de realización, la CI50 de un compuesto sujeto para mTor es menor a alrededor de 1 μ 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 formas de realización, 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 CI50 menor a alrededor de 1 μ 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 formas de realización, 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 formas de realización, la CI₅₀ de un compuesto sujeto para pi 10 α , pi 10 β , pi 10 γ o pi 10 δ es menor a alrededor de 1 μ 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 formas de realización, 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 CI₅₀ 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 formas de realización, 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 α , cinasa PI3 β , cinasa PI3 γ y cinasa PI3 δ . En algunos aspectos, algunos de los compuestos sujeto inhiben selectivamente la cinasa PI3 δ en comparación con todas las otras cinasas PI3 de tipo I. En otros aspectos, algunos de los compuestos sujeto inhiben selectivamente la cinasa PI3 δ y la cinasa PI3 γ 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 α y la cinasa PI3 β 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 δ y la cinasa PI3 α 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 δ y la cinasa PI3 β en comparación con el resto de las cinasas PI3 tipo I, o inhiben selectivamente la cinasa PI3 δ y la cinasa PI3 α en comparación con el resto de las cinasas PI3 tipo I, o inhiben selectivamente la cinasa PI3 α y la cinasa PI3 γ en comparación con el resto de las cinasas PI3 tipo I, o inhiben selectivamente la cinasa PI3 γ y la cinasa PI3 β en comparación con el resto de las cinasas PI3 tipo I.

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 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. Un compuesto inhibidor selectivo de la cinasa PI3 δ es por lo tanto más selectivo para la cinasa PI3 δ que los inhibidores de PI3K convencionales tales como wortmanina y LY294002, que son "inhibidores de PI3K no selectivos".

La inhibición de la cinasa PI3 δ puede tener un beneficio terapéutico en el tratamiento de diversas afecciones, por ej., afecciones caracterizadas por una respuesta inflamatoria incluyendo enfermedades autoinmunitarias, enfermedades alérgicas y enfermedades artríticas. En gran medida, la inhibición de la función de la cinasa PI3 δ 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 influjo 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 diculgaración 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 citocinas, antígenos o autoanticuerpos) de una respuesta celular proliferativa, la producción de mediadores solubles (incluyendo citocinas, radicales de oxígeno, enzimas, prostanoïdes o aminos vasoactivas) o expresión de superficie celular de mediadores nuevos o mayor cantidad de los mismos (incluyendo antígenos de mayor histocompatibilidad o moléculas de adhesión celular) en células inflamatorias (incluyendo 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 forma de realización 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 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 formas de realización, 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 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 formas de realización, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos tales como el trastorno hiperproliferativo que incluye 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 formas de realización, la composición farmacéutica es 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 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, éster o profármaco 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; Remington's 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 métodos 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 δ pueden determinarse mediante procedimientos farmacéuticos estándares en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD₅₀ (la dosis letal para el 50 % de la población) y la ED₅₀ (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 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 formas de realización, 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 invención, 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.
- En algunas formas de realización, 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 forma de realización, se administran un compuesto de la invención y otro agente juntos aproximadamente una vez por día a aproximadamente 6 veces por día. En otra forma de realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa por menos de alrededor de 7 días. En aun otra forma de realización, la administración continúa por más de 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.
- La administración de los agentes de la invención puede continuar tanto como sea necesario. En algunas formas de realización, se administra un agente de la invención durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, o 28 días. En algunas formas de realización, se administra un agente de la invención durante menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2, o 1 días. En algunas formas de realización, se administra un agente de la invención de manera crónica y de forma constante, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.
- 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.
- 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.
- 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.
- Los inhibidores de la invención pueden estar asociados de manera covalente o no covalente con una molécula portadora que incluye 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.
- Otros portadores incluyen uno o más enlaces poliméricos solubles en agua, tales como el polioxietilenglicol 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 polioxietilados (por ejemplo, glicerol) y el alcohol polivinílico, así como también las mezclas de estos polímeros.
- 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 maleimidas 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 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 médicos

La invención también proporciona usos médicos de los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención para su uso para tratar afecciones, que incluyen 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 10δ se establece en los documentos WO 2001/81346 y US 2005/043239.

Los métodos de tratamiento proporcionados en el presente documento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. En una forma de realización, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio, que incluye enfermedades autoinmunitarias en un mamífero. El método 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 farmacéuticamente aceptable del mismo.

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

- 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), 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;

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

- 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;

- 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;

- enfermedades autoinmunitarias y afecciones inflamatorias, que incluyen, pero no se limitan a, la encefalomiелitis 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;

- trastornos de rechazo de trasplante de órganos o tejidos, que incluyen 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;

- fiebre;

5 ■ 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;

10 ■ trastornos cerebrovasculares, que incluyen la lesión cerebral traumática, derrame cerebral, lesión por isquemia-reperusión y aneurisma;

15 ■ 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;

- afecciones genitales y reproductivas, que incluyen la disfunción eréctil;

20 ■ trastornos gastrointestinales, que incluyen la gastritis, úlceras, náuseas, pancreatitis y el vómito;

- trastornos neurológicos, que incluyen la enfermedad de Alzheimer;

25 ■ 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;

- trastornos renales;

30 ■ trastornos oculares, que incluyen el glaucoma;

- enfermedades infecciosas, que incluyen el VIH;

35 ■ 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;

40 ■ afecciones pulmonares o respiratorias, que incluyen 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;

45 ■ lesión por isquemia y reperusión, por ejemplo, del miocardio, cerebro o extremidades;

- fibrosis, que incluye la fibrosis quística; la formación queloide o formación de tejido cicatrizante;

50 ■ afecciones inflamatorias del sistema nervioso periférico o central que incluyen 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;

55 ■ el Síndrome de Sjorgren; 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.

60 En determinadas formas de realización, el cáncer o cánceres tratables con los métodos proporcionados en el presente documento incluyen, pero no se limitan a,

65 ■ leucemias, que incluyen 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);

- leucemias crónicas, que incluyen la leucemia mielocítica (granulocítica) crónica, leucemia linfocítica crónica y leucemia de células pilosas;
- 5
- la policitemia vera;
 - linfomas, que incluyen la enfermedad de Hodgkin y la enfermedad no de Hodgkin;
- 10
- mielomas múltiples, que incluyen 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 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, leiomiomasarcoma, liposarcoma, linfangiosarcoma, cánceres metastásicos, neurilemmona, rabdomiosarcoma y sarcoma sinovial;
- 25
- tumores cerebrales, que incluyen 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 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 el feocromocitoma y el carcinoma adrenocortical;
 - el cáncer de tiroides, que incluye el cáncer de tiroides papilar o folicular, cáncer de tiroides medular y cáncer de tiroides anaplásico;
- 40
- el cáncer de páncreas, que incluye el insulinooma, 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 el melanoma ocular, tal como el melanoma del iris, el melanoma coloidal, y el melanoma de cuerpo ciliar y retinoblastoma;
- 50
- el cáncer vaginal, que incluye el carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma y melanoma;
 - el cáncer de la vulva, que incluye el carcinoma de células escamosas, melanoma, adenocarcinoma, carcinoma de células basales, sarcoma, y la enfermedad de Paget;
- 55
- cánceres de cuello uterino, que incluyen el carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma;
 - el cáncer de útero, que incluye el carcinoma endometrial y sarcoma uterino;
 - el cáncer de ovario, que incluye, el carcinoma epitelial de ovario, tumor limítrofe, tumor de células germinales y tumor estromal;
- 60
- el cáncer esofágico, que incluye 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 el adenocarcinoma, linfoma, liposarcoma, fibrosarcoma y carcinosarcoma fungoide (polipoide), ulceroso, de expansión superficial, de expansión difusa, maligno;

- el cáncer de colon;
- el cáncer del recto;
- el cáncer de hígado, que incluye el carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma;
- el cáncer de vesícula, que incluye el adenocarcinoma;
- colangiocarcinomas, que incluyen el papilar, el medular y el difuso;
- el cáncer de pulmón, que incluye 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 un tumor germinal, seminoma, carcinoma anaplásico, clásico (típico), espermatocítico, no seminoma, carcinoma embrionario, carcinoma teratoma y coriocarcinoma (tumor de Yolk Sac);
- el cáncer de próstata, que incluye el adenocarcinoma, leiomioma y rhabdomyosarcoma;
- el cáncer renal;
- el cáncer oral, que incluye el carcinoma de células escamosas;
- el cáncer basal;
- el cáncer de la glándula salival, que incluye adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide y carcinoma adenoide cístico;
- el cáncer de faringe, que incluye el cáncer de células escamosas y verrugoso;
- el cáncer de piel, que incluye el carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas y melanoma, melanoma de extensión superficial, melanoma nodular, melanoma léntigo maligno y melanoma lentiginoso acral;
- el cáncer de hígado, que incluye el cáncer de células renales, adenocarcinoma,
- hipernefoma, fibrosarcoma, y el cáncer de células transicionales (renal, de la pelvis y/o uréter);
- Tumores de Wilm;
- el cáncer de vejiga, que incluye 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-endoteliosarcoma, mesotelioma, sinovioma, hemangioblastoma, carcinoma epitelial, cistadenocarcinoma, carcinoma broncogénico, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de las glándulas sebáceas, carcinoma papilar y adenocarcinomas papilares.

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.

Podrá apreciarse que los métodos de tratamiento 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.

En algunas formas de realización, el 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- δ y/o PI3K- γ comparadas con todas las otras PI3 cinasas de tipo I. Dicha inhibición selectiva de PI3K- δ y/o PI3K- γ puede ser beneficiosa para tratar cualquiera de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento. Por ejemplo, la inhibición selectiva de PI3K- δ puede inhibir las respuestas inflamatorias asociadas con enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades relacionadas con una respuesta inmunitaria no deseada, que incluyen 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- δ 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- δ y PI3K- γ 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- δ o PI3K- γ .

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 de los métodos objeto son eficaces para aliviar los síntomas asociados con la artritis reumatoide, que incluyen 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 formas de realización, la presente invención proporciona métodos para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas para tratar enfermedades respiratorias que incluyen 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 métodos 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 flujo de aire. Las afecciones que se encuentran comprendidas dentro de este término son: la bronquitis crónica, el enfisema y la bronquiectasia.

En otra forma de realización, 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 forma de realización, los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento se utilizan para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA). En aun otra forma de realización, 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. 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 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, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, dicho método 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 formas de realización, dicho método se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal 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 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, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunas formas de realización, dicho método 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 aterosclerosis, 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.

Los pacientes que pueden tratarse con compuestos de la presente invención o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable 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 mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide 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.

La invención también se refiere a 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.

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.

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.

De manera adicional, los compuestos descritos en el presente documento pueden utilizarse en el tratamiento de la bursitis, lupus, encefalomiелitis 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-mioclónus (OMS), la neuritis óptica, la tiroiditis de Ord, la osteoartritis, la 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 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, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado 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 métodos para tratar 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, la cinasa es una cinasa lipídica o una cinasa proteica. En algunas formas de realización, la cinasa se selecciona del grupo que consiste en la PI3 cinasa, que incluye diferentes isoformas, tales como la PI3 cinasa α , PI3 cinasa β , PI3 cinasa γ , PI3 cinasa δ ; 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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 formas de realización, 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.

- 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 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).
- 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).

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 tiroides 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).

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).

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).

Tratamiento de combinación

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, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado 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.

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 δ , 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 δ o PI3K δ/γ de la presente invención en combinación con inhibidores de mTOR también pueden presentar sinergia mediante la inhibición mejorada de la vía de PI3K.

En un aspecto separado pero relacionado, la presente invención describe un tratamiento combinado de una enfermedad asociada con PI3K δ que comprende administrar un inhibidor de PI3K δ y un agente que inhibe la producción o actividad de IgE. Otros ejemplos de inhibidores de PI3K δ 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 artritis reumatoide.

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.

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 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 Xolair®, Advair®, Singulair® y Spiriva®.

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 encefalomiелitis, 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. 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, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado 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 formas de realización, 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, carbocidina, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altermamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilentiofosforamida y trimetilolmelamina; 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 aclacinomisin, 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, nogalamina, olivomicinas, peplomicina, pkytfromicina, 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, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitiostano, testolactona; antipararrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; regenerador de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glucósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestabucilo; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diazicuona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinana; lonidamina; mitoguanina; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbina; PSK.R™; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triazicuona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; 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 aromatas, 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; etoposido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidores de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO), 17α-Etinilestradiol, Dietilstilbestrol, Testosterona, Prednisona, Fluoximesterona, Megestrolacetato, Metilprednisolona, Metil-testosterona, Prednisolona, Triamcinolona, clortrianiseno, Hidroxiprogesterona, Aminoglutetimida, Medroxiprogesterona acetato, inhibidores de la metaloproteína 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 anti vasculares 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-metilmetilpaclitaxel (descritos en la Patente de Estados Unidos n.º 5.646.176), 4-desacetil-4-metilcarbonatopaclitaxel, 3'-terc-butyl-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-metiletenil]-7,11-dihidroxi-8,8,10,12,16-pentametil-4-17-d

ioxabaciclo[14,1.0]-heptadecano-5,9-diona (como se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 6.262.094) y 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.

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®.

Esta invención se refiere además a un método para usar los compuestos o composiciones farmacéuticas en combinación con terapia de radiación 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 esta terapia combinada se puede determinar como se describe en el presente documento.

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 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 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.

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, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado 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 determinar de acuerdo con los medios para determinar cantidades eficaces de tales compuestos descritos en el presente documento.

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.

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 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 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-I, 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., nitrato, 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, somatostatina, gastrina, citocinas que median interacciones implicadas en las respuestas inmunitarias celulares y humores, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas β -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 β -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 incluyendo agentes antimicrobianos, sulfonamidas, quinolonas trimetoprim-sulfametoxazol y agentes para las infecciones del tracto urinario, penicilinas, cefalosporinas y otros, antibióticos de β -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.

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 gemtuzumab.

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.

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.

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 formas de realización, 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.

Los métodos de acuerdo con la invención pueden incluir administrar un inhibidor selectivo de PI3-cinasa δ 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 δ o minimizar los efectos secundarios.

En una forma de realización, los métodos de la divulgación pueden incluir administrar formulaciones que comprenden un inhibidor selectivo de PI3-cinasa δ 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 δ . 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 δ 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 δ 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 $\alpha 2$ el factor neurotrófico derivado de líneas celulares gliales, proteína relacionada con el crecimiento, proteína α 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 formas de realización que estén dentro alcance de la invención como se define por la memoria descriptiva en el presente documento.

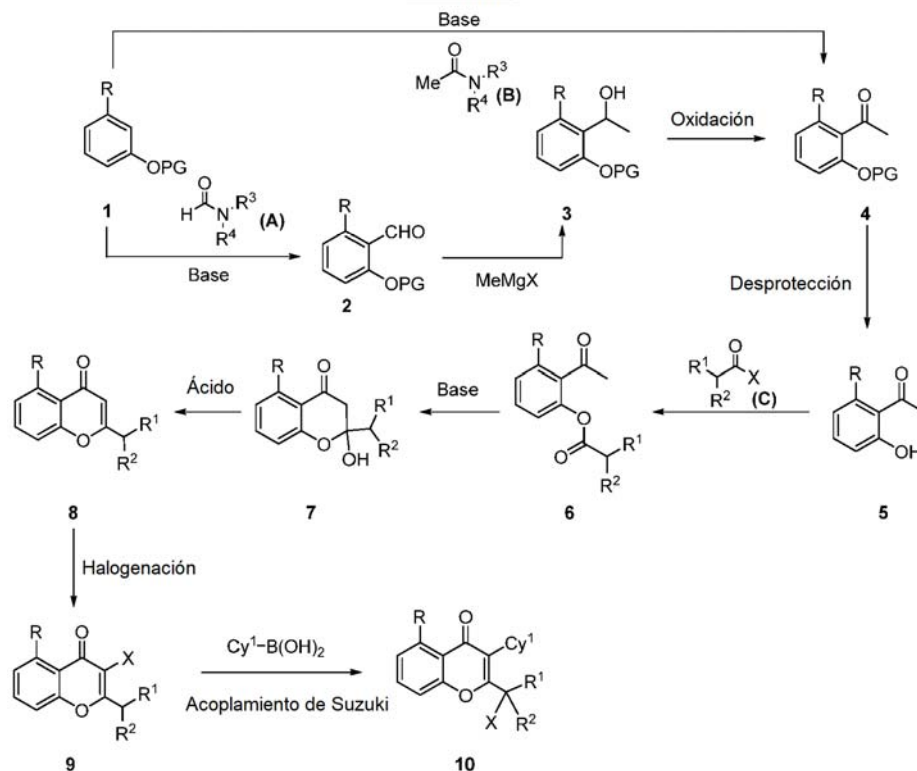
Los compuestos representativos de la presente invención incluyen los que se especifican anteriormente en la Tabla 1 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. No se debería considerar que la presente invención está limitada a los mismos.

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, R¹, R², L₁, Cy¹ y Cy²), 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 como se ha proporcionado anteriormente en el presente documento con o sin modificación.

Esquema 1: Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (10) donde todas las variables son como se han descrito anteriormente en el presente documento. El compuesto de fórmula (10) puede convertirse entonces en los compuestos deseados de la invención como se proporciona en los esquemas 2 y 3 a continuación.

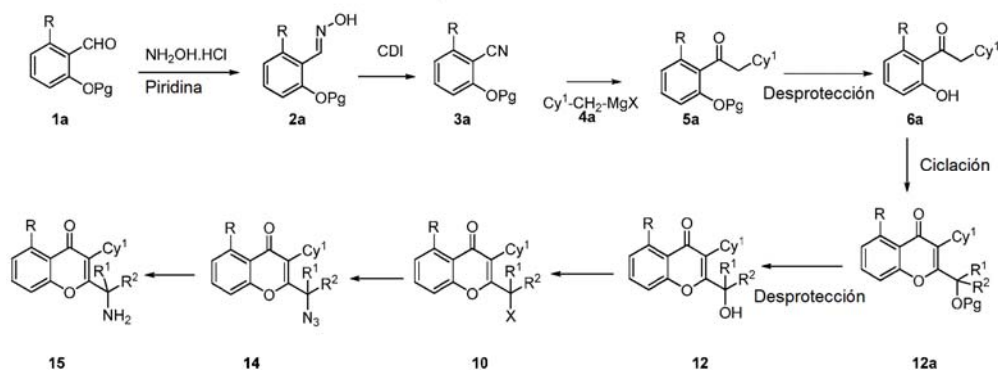
El compuesto de fórmula (1) donde PG es un grupo protector, tal como un grupo alquilo, puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (A), donde R³ y R⁴ pueden ser grupos alquilo o alcoxi en presencia de una base adecuada, tal como n-butil litio o diisopropilamida de litio para dar el compuesto de fórmula (2). El compuesto de fórmula (2) puede hacerse reaccionar con un reactivo de Grignard de metilo, tal como yoduro de metilmagnesio para dar el compuesto de fórmula (3), que puede oxidarse usando un agente de oxidación, tal como dicromato de piridinio para dar el compuesto de fórmula (4).

Esquema 1

El compuesto de fórmula (1) también puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula (B) donde R³ y R⁴ pueden ser grupos alquilo o alcoxi en presencia de una base adecuada, tal como n-butil litio o diisopropilamida de litio para dar el compuesto de fórmula (4). El compuesto de fórmula (4) puede desprotegerse para dar el compuesto de fórmula (5) usando un reactivo adecuado, tal como tribromuro de boro o cloruro de aluminio. El compuesto de fórmula (5) puede acilarse con un compuesto de fórmula (C) en presencia de una base adecuada, tal como piridina para dar el compuesto de fórmula (6). El compuesto de fórmula (6) puede experimentar transposición de Baker-venkataraman tras el tratamiento con una base adecuada, tal como trietilamina, una dialquilamida de litio o una disililamida de litio, por ejemplo, hexametil disilazida de litio, para dar el compuesto de fórmula (7). El compuesto de fórmula (7) puede hacerse reaccionar con un ácido, tal como ácido clorhídrico para dar el compuesto de fórmula (8). El compuesto de fórmula (8) puede halogenarse para dar el compuesto de fórmula (9) donde X es un halógeno mediante reacción con un agente de halogenación tal como bromo o N-bromosuccinimida. El compuesto de fórmula (9) puede convertirse para dar el compuesto de fórmula (10) por reacción con un ácido borónico de fórmula Cy¹-B(OH)₂ donde Cy¹ es arilo o heteroarilo en presencia de un catalizador de paladio, tal como tetraakis(trifenilfosfina)paladio (0) y una base tal como carbonato sódico.

Esquema 1A: Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (10), (12), (14) y (15) donde todas las variables son como se han descrito anteriormente en el presente documento, el compuesto de fórmula (10), (12), (14) y (15) puede entonces convertirse en los compuestos deseados de la invención según se proporciona en el esquema 2, 3 o 4 a continuación.

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (I) donde todas las variables son como se han descrito anteriormente en el presente documento

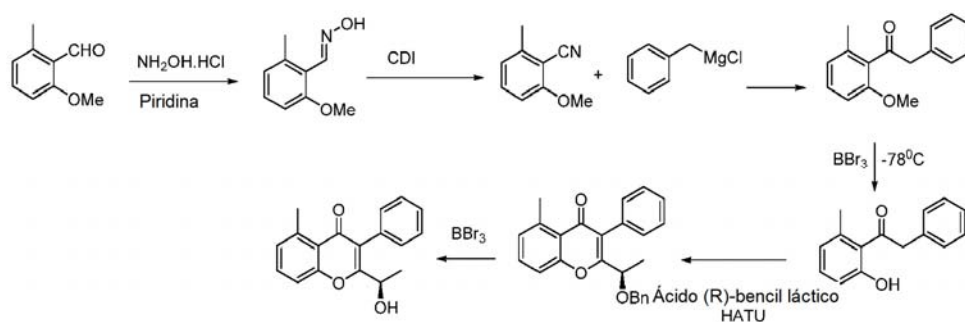
ESQUEMA 1A

Un compuesto de fórmula (1a), donde PG es un grupo protector tal como un grupo alquilo, puede hacerse reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina para dar el compuesto de fórmula (2a). El compuesto de fórmula (2a) puede hacerse

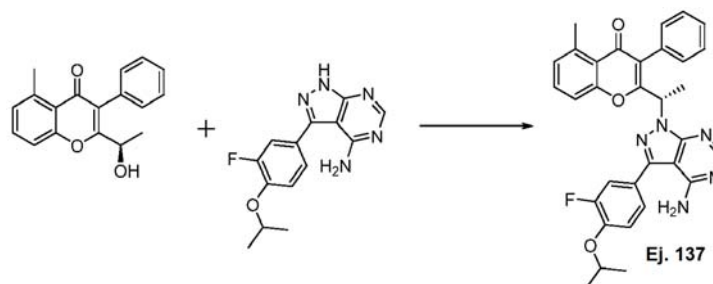
reaccionar con N,N'-carbonildiimidazol para dar el compuesto de fórmula (3a). El compuesto de fórmula (3a) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (4a) para dar el compuesto de fórmula (5a). El compuesto de fórmula (5a) puede desprotegerse para dar el compuesto de fórmula (6a) usando un reactivo adecuado, tal como tribromuro de boro o cloruro de aluminio. El compuesto de fórmula (6a) puede ciclarse con ácido bencil láctico para dar el compuesto de fórmula (12a). El compuesto de fórmula (12a) puede desprotegerse para dar el compuesto de fórmula (12) usando un reactivo adecuado, tal como tribromuro de boro o cloruro de aluminio. El compuesto de fórmula (12) puede hacerse reaccionar con haluros de fósforo para dar el compuesto de fórmula (10). El compuesto de fórmula (10) puede hacerse reaccionar con azida sódica para dar el compuesto de fórmula (14). El compuesto de fórmula (14) puede convertirse para dar el compuesto de fórmula (15) por reacción con trifenilfosfina.

Ilustración del esquema 1A:

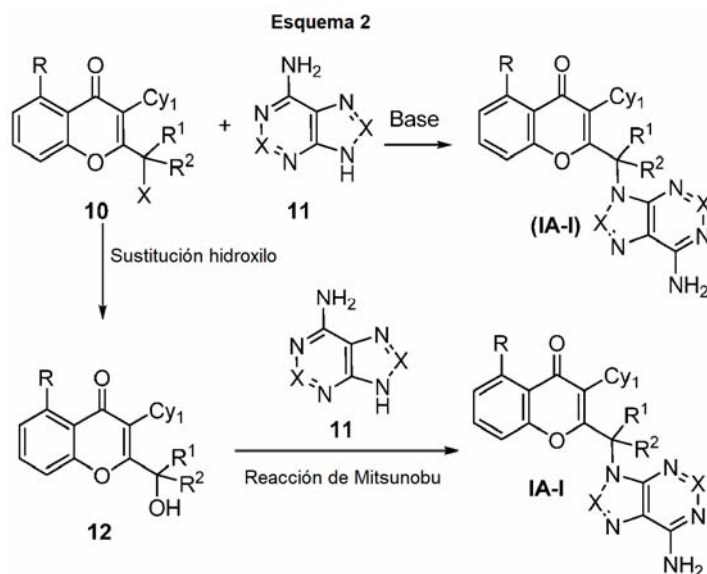
Etapa-1



Etapa-2



Esquema 2: Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (IA-II) a partir de un compuesto de fórmula (10) donde todas las variables son como se han descrito anteriormente en el presente documento

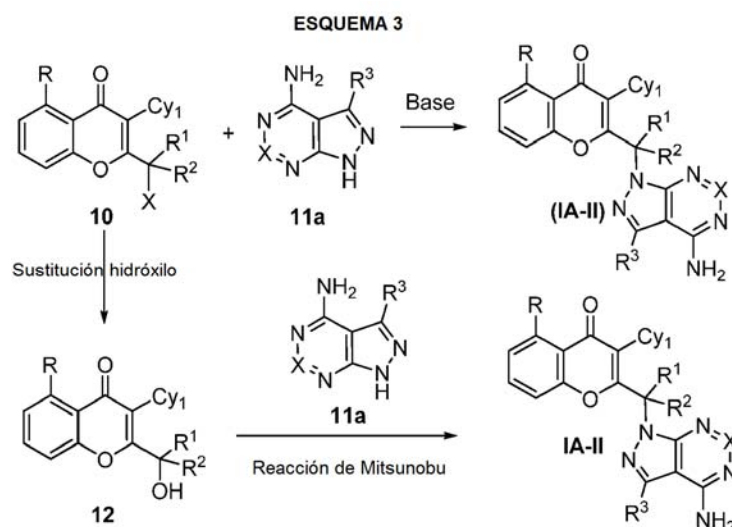


El compuesto de fórmula (10) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (11) en presencia de una base

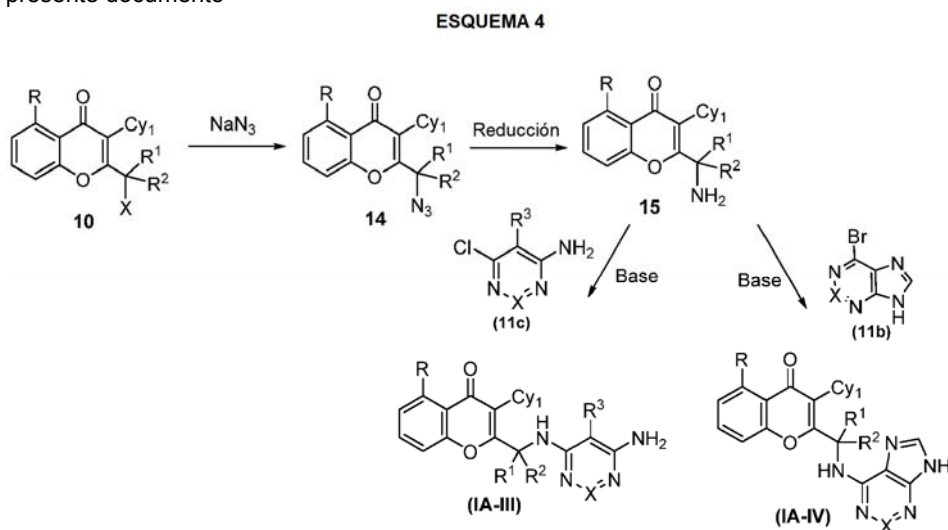
tal como un carbonato de metal, por ejemplo, carbonato potásico, para dar el compuesto de fórmula (IA-I). Como alternativa, el compuesto de fórmula (10) puede convertirse en el compuesto de fórmula (12) mediante reacción con un reactivo adecuado, tal como sulfóxido de dimetilo. El compuesto de fórmula (12) puede someterse a reacción de Mitsunobu con el compuesto de fórmula (11) en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo y una triaril fosfina tal como trifenil fosfina, para proporcionar el compuesto de fórmula (IA-I).

Esquema 3: Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (IA-II) a partir de un compuesto de fórmula (10) donde todas las variables son como se han descrito anteriormente en el presente documento

El compuesto de fórmula (10) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (11a) en presencia de una base tal como un carbonato de metal, por ejemplo, carbonato potásico, para dar el compuesto de fórmula (IA-II). Como alternativa, el compuesto de fórmula (10) puede convertirse en el compuesto de fórmula (12) mediante reacción con un reactivo adecuado, tal como sulfóxido de dimetilo. El compuesto de fórmula (12) puede someterse a reacción de Mitsunobu con el compuesto de fórmula (11a) en presencia de azodicarboxilato de dialquilo y una triaril fosfina tal como trifenil fosfina para proporcionar el compuesto de fórmula (IA-II).



Esquema 4: Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación de un compuesto de fórmula (IA-IV) a partir de un compuesto de fórmula (10) donde todas las variables son como se han descrito anteriormente en el presente documento



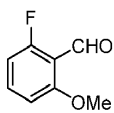
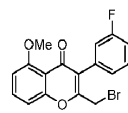
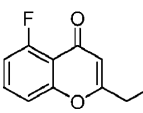
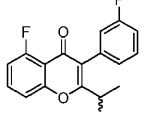
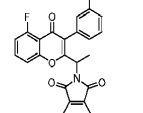
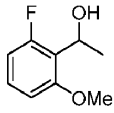
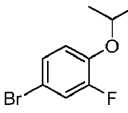
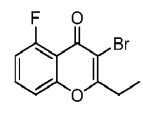
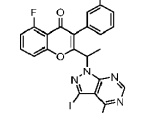
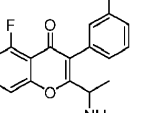
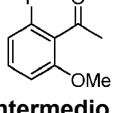
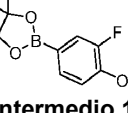
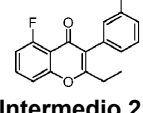
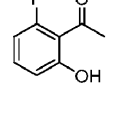
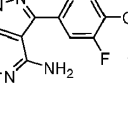
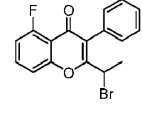
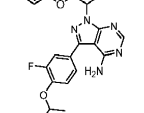
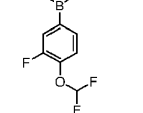
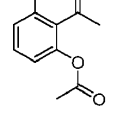
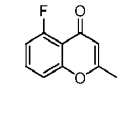
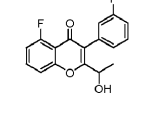
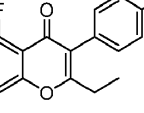
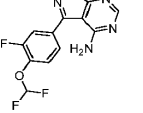
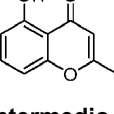
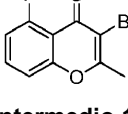
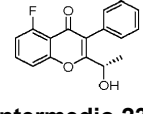
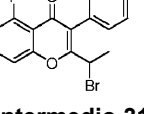
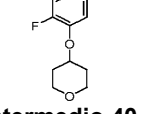
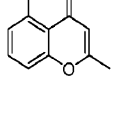
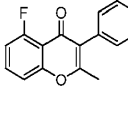
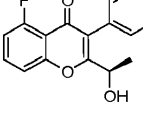
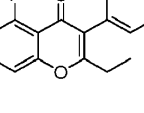
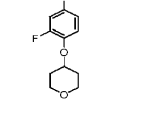
El compuesto de fórmula (10) puede hacerse reaccionar con una azida de metal, tal como azida sódica, para dar el compuesto de fórmula (14) que puede reducirse en el compuesto de fórmula (15) usando métodos conocidos por los expertos en la técnica. El compuesto de fórmula (15) puede hacerse reaccionar con el compuesto de fórmula (11b) o (11c) en presencia de una base adecuada, tal como N-etildisopropilamina para dar respectivamente el compuesto de fórmula (IA-IV) e (IA-III).

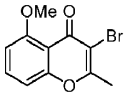
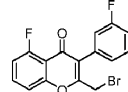
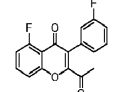
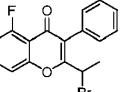
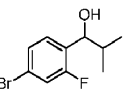
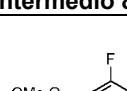
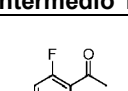
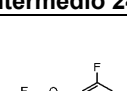
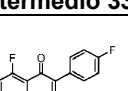
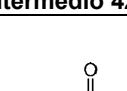
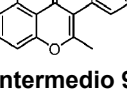
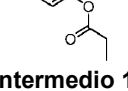
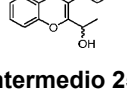
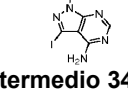
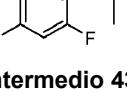
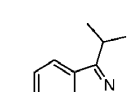
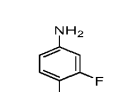
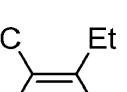
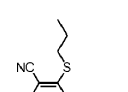
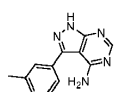
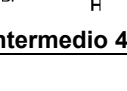
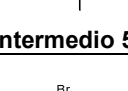
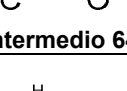
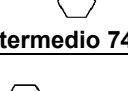
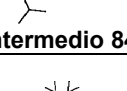
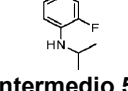
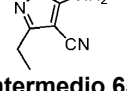
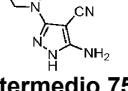
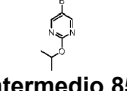
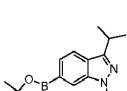
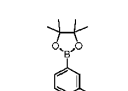
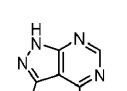
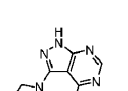
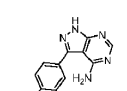
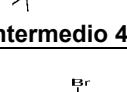
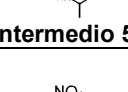
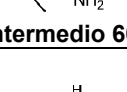
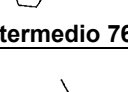
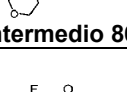
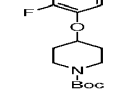
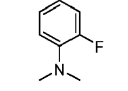
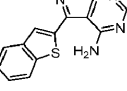
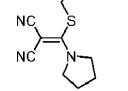
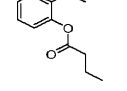
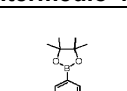
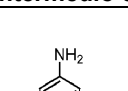
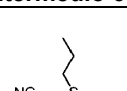
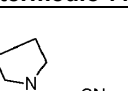
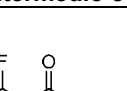
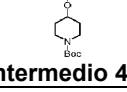
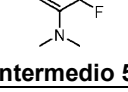
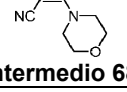
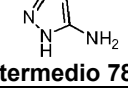
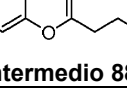
Se pueden usar metodologías similares con ciertas modificaciones como se conoce por los expertos en la técnica para sintetizar el compuesto de fórmula (I) e (IA) donde se entenderá que todas las variables presentan los grupos descritos anteriormente en relación con la fórmula (I) e (IA) usando intermedios y reactivos adecuados.

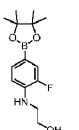
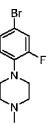
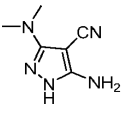
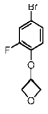
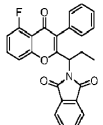
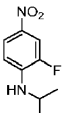
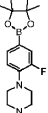
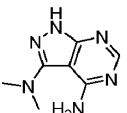
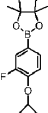
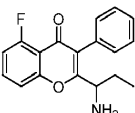
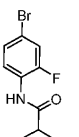
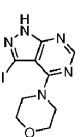
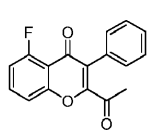
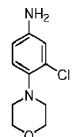
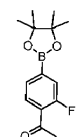
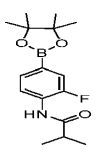
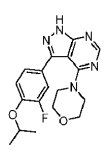
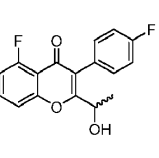
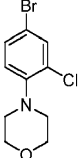
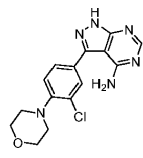
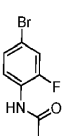
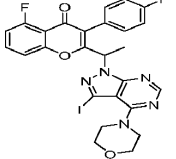
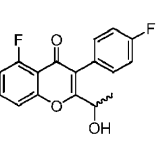
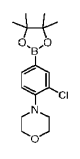
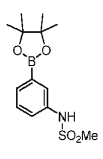
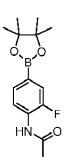
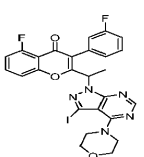
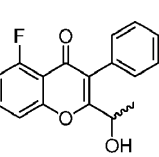
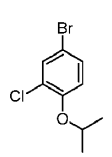
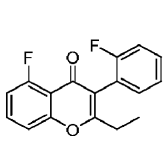
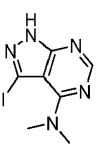
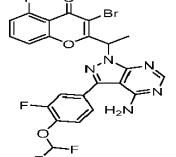
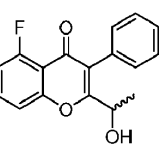
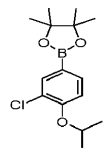
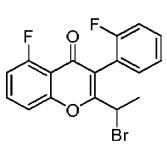
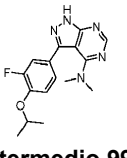
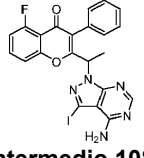
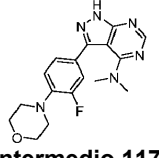
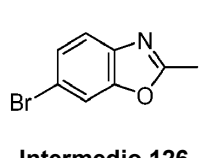
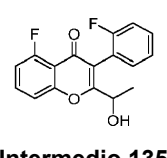
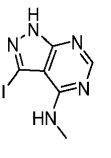
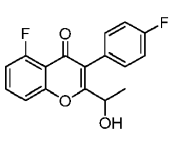
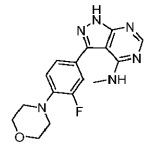
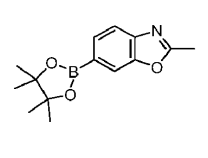
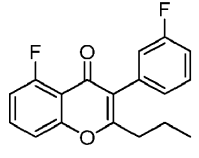
Experimental

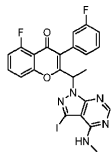
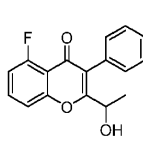
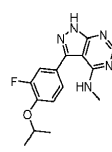
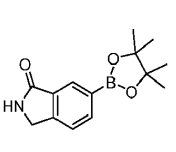
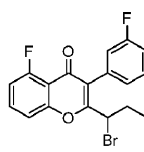
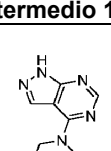
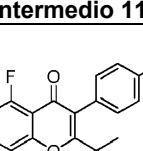
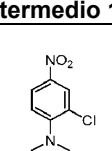
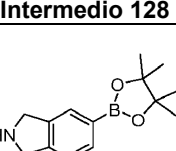
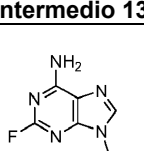
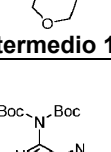
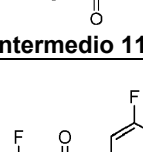
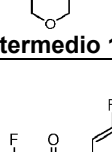
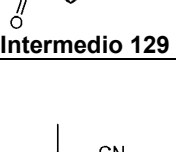
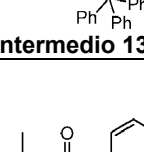
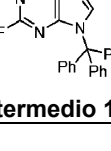
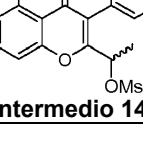
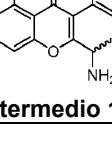
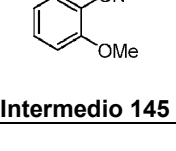
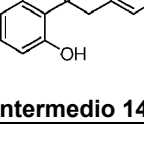
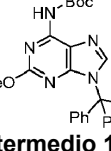
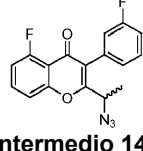
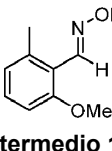
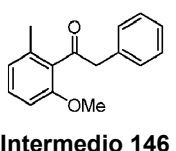
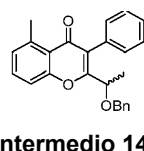
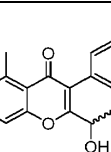
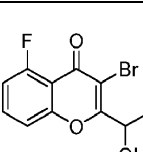
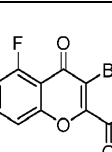
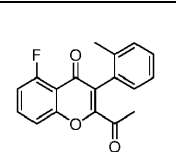
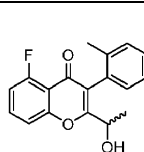
Los ejemplos y las preparaciones proporcionadas a continuación ilustran y ejemplifican adicionalmente los compuestos de la presente invención y los métodos para preparar tales compuestos. Se debe entender que el alcance de la presente invención no está limitado de forma alguna por el alcance de los siguientes 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.

Lista de Intermedios

				
Intermedio 1	Intermedio 10	Intermedio 19	Intermedio 26	Intermedio 35
				
Intermedio 2	Intermedio 11	Intermedio 20	Intermedio 27	Intermedio 36
				
Intermedio 3	Intermedio 12	Intermedio 21	Intermedio 28	Intermedio 37
				
Intermedio 4	Intermedio 13	Intermedio 22	Intermedio 29	Intermedio 38
				
Intermedio 5	Intermedio 14	Intermedio 23	Intermedio 30	Intermedio 39
				
Intermedio 6	Intermedio 15	Intermedio 23a	Intermedio 31	Intermedio 40
				
Intermedio 16	Intermedio 17	Intermedio 18	Intermedio 24	Intermedio 32

				
Intermedio 7	Intermedio 16	Intermedio 23b	Intermedio 32	Intermedio 41
				
Intermedio 8	Intermedio 17	Intermedio 24	Intermedio 33	Intermedio 42
				
Intermedio 9	Intermedio 18	Intermedio 25	Intermedio 34	Intermedio 43
				
Intermedio 44	Intermedio 54	Intermedio 64	Intermedio 74	Intermedio 84
				
Intermedio 45	Intermedio 55	Intermedio 65	Intermedio 75	Intermedio 85
				
Intermedio 46	Intermedio 56	Intermedio 66	Intermedio 76	Intermedio 86
				
Intermedio 47	Intermedio 57	Intermedio 67	Intermedio 77	Intermedio 87
				
Intermedio 48	Intermedio 58	Intermedio 68	Intermedio 78	Intermedio 88
				
Intermedio 49	Intermedio 59	Intermedio 69	Intermedio 79	Intermedio 89
				
Intermedio 50	Intermedio 60	Intermedio 70	Intermedio 80	Intermedio 90
				
Intermedio 51	Intermedio 61	Intermedio 71	Intermedio 81	Intermedio 91

				
Intermedio 52	Intermedio 62	Intermedio 72	Intermedio 82	Intermedio 92
				
Intermedio 53	Intermedio 63	Intermedio 73	Intermedio 83	Intermedio 93
				
Intermedio 94	Intermedio 103	Intermedio 112	Intermedio 121	Intermedio 130
				
Intermedio 95	Intermedio 104	Intermedio 113	Intermedio 122	Intermedio 131
				
Intermedio 96	Intermedio 105	Intermedio 114	Intermedio 123	Intermedio 132
				
Intermedio 97	Intermedio 106	Intermedio 115	Intermedio 124	Intermedio 133
				
Intermedio 98	Intermedio 107	Intermedio 116	Intermedio 125	Intermedio 134
				
Intermedio 99	Intermedio 108	Intermedio 117	Intermedio 126	Intermedio 135
				
Intermedio 100	Intermedio 109	Intermedio 118	Intermedio 127	Intermedio 136

				
Intermedio 100	Intermedio 109	Intermedio 118	Intermedio 127	Intermedio 136
				
Intermedio 101	Intermedio 110	Intermedio 119	Intermedio 128	Intermedio 137
				
Intermedio 102	Intermedio 111	Intermedio 120	Intermedio 129	Intermedio 138
				
Intermedio 139	Intermedio 141	Intermedio 143	Intermedio 145	Intermedio 147
				
Intermedio 140	Intermedio 142	Intermedio 144	Intermedio 146	Intermedio 148
				
Intermedio 149	Intermedio 150	Intermedio 151	Intermedio 152	Intermedio 153

Intermedio 1: Se añadió gota a gota 2-fluoro-6-metoxibenzaldehído: *n*-BuLi (1,6 M en hexano, 74,3 ml, 0,118 mol) a una solución de diisopropilamina (13,23 g, 0,130 mol) en THF (50 ml) a 0 °C, se mantuvo durante 15 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió 3-fluoroanisol (15 g, 0,118 mol) en THF (5 ml), se agitó a -78 °C durante 1 h, se añadió *N,N*-dimetilformamida (6,75 ml) y se agitó durante 1 h más. La mezcla de reacción se inactivó con una solución 2 N de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color rojo (17,45 g, 95%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 2: 1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etanol: A una solución enfriada con hielo de yoduro de metilmagnesio preparada a partir de magnesio (8,8 g, 0,366 mol) y yoduro de metilo (52,06 g, 0,366 mol) en éter dietílico (150 ml), se le añadió el intermedio 1 (18,85 g, 0,122 mol) en éter dietílico (50 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color rojo (18,9 g, 99%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 3: 1-(2-fluoro-6-metoxifenil)etanona: Se añadió dicromato de piridinio (44 g, 0,116 mol) a una solución del intermedio 2 (13,1 g, 0,077 mol) en DMF (130 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (300 ml) a la mezcla de reacción, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de celite. La capa orgánica se lavó con una solución de salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (9,2 g, 70%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,73 (dd, *J* = 15,1, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H).

Intermedio 4: 1-(2-fluoro-6-hidroxifenil)etanona: A una solución enfriada con hielo del intermedio 3 (9,0 g, 53,5 mmol) en diclorometano (70 ml), se le añadió cloruro de aluminio (14,3 g, 0,107 mol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (5,48 g, 66%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 12,72 (s,

1H), 7,40 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,62 (dd, $J = 11,3, 8,3$ Hz, 1H), 2,69 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Intermedio 5: Acetato de 2-acetil-3-fluorofenilo: Se añadieron piridina (7,8 ml) y cloruro de acetilo (3,60 g, 45,93 mmol) a una solución enfriada con hielo del intermedio 4 (5,9 g, 38,27 mmol) en diclorometano (50 ml) y se calentaron a 45 °C. Después de 3 h, se añadió agua a la mezcla y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (6,2 g, 82%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,45 (m, 1H), 7,05 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,56 (d, $J = 3,3$ Hz, 3H), 2,27 (s, 3H).

Intermedio 6: 5-hidroxi-2-metil-4H-cromen-4-ona: A una solución enfriada con hielo del intermedio 5 (3,0 g, 15,29 mmol) en dimetilsulfóxido (15 ml), se le añadió hidruro sódico (0,367 mg, 15,29 mmol) y se calentó a 100 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso al 10% y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (1,3 g, 48%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 12,54 (s, 1H), 7,50 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 2,38 (s, 3H).

Intermedio 7: 5-metoxi-2-metil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 6 (1,12 g, 15,29 mmol) en DMF (10 ml), se le añadieron carbonato potásico (1,31 g, 9,53 mmol) y yoduro de metilo y se calentó a 50-60 °C. Después de 12 h, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,85 g, 70%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,52 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,78 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).

Intermedio 8: 3-bromo-5-metoxi-2-metil-4H-cromen-4-ona: Se añadió N-bromosuccinimida (0,795 g, 4,46 mmol) a una solución del intermedio 7 (0,85 g, 4,46 mmol) en DMF (10 ml), a TA. Después de 12 h, se añadió agua a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,985 g, 82%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,58 (s, 3H).

Intermedio 9: 3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-2-metil-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio 8 (0,985 g, 3,66 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (0,819 g, 5,85 mmol) en dioxano (10 ml), se le añadieron carbonato potásico (1,51 g, 10,98 mmol) y agua (2 ml) y se desgasificaron durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,253 g, 0,219 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,875 g, 81%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,55 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 13,9, 7,8$ Hz, 1H), 7,06-6,99 (m, 4H), 6,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Intermedio 10: 2-(bromometil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio 9 (0,875 g, 3,07 mmol) en tetracloruro de carbono (10 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,547 g, 3,07 mmol) y se calentó a 80 °C, se añadió azobisisobutironitrilo (20 mg) y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,440 g, rendimiento del 39%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 11: 4-bromo-2-fluoro-1-isopropoxibenceno: A una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (10 g, 52,35 mmol) en THF (100 ml), se le añadieron alcohol isopropílico (4,8 ml, 62,62 mmol) y trifenilfosfina (20,6 g, 78,52 mmol) y se calentaron a 45 °C seguido de azodicarboxilato de diisopropilo (15,4 ml, 78 52 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h, se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (13,1 g, 99%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 12: 2-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: Se añadieron acetato potásico (10,52 g, 107,2 mmol) y bis(pinacolato)diboro (15 g, 58,96 mmol) a una solución del intermedio 11 (10,52 g, 107,2 mmol) en dioxano (125 ml), y la solución se desgasificó durante 30 min. Se añadió [1,1'-Bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (4,4 g, 5,36 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80 °C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (13,9 g, 99%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 13: 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina; A una solución de

3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (11,0 g, 42,14 mmol) en DMF (110 ml), se le añadieron etanol (55 ml) y agua (55 ml), el intermedio **12** (23,4 g, 84,28 mmol) y carbonato sódico (13,3 g, 126,42 mmol) y se desgasificaron durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,4 g, 2,10 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 80°C. Después de 12 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se concentró y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se trituró con éter dietílico, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo claro (3,2 g, rendimiento del 26%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 14: 5-fluoro-2-metil-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio **5** (5,0 g, 25,48 mmol) en THF (70 ml) enfriado a -78°C, se le añadió bis(trimetilsililamida) de litio (1 M en THF, 25,45 ml, 25,48 mmol) mantenida a la misma temperatura durante 2 h. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de una solución acuosa de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron. El producto en bruto se disolvió en dioxano (8 ml) y se añadió ácido sulfúrico (8 ml) y se calentó a reflujo durante 4 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,91 g, 20%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,58 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 2,34 (s, 3H).

Intermedio 15: 3-bromo-5-fluoro-2-metil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **14** (0,910 g, 5,10 mmol) en DMF (8 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (0,908 g, 5,10 mmol) a TA. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,410 g, 31%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,62 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 3H).

Intermedio 16: 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-metil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **15** (0,150 g, 0,583 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (0,129 g, 0,933 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadieron carbonato potásico (0,241 g, 1,75 mmol) y agua (0,5 ml) y se desgasificaron durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,040 g, 0,035 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,100 g, 63%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,61 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 14,2, 8,0 Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 4H), 2,29 (s, 3H).

Intermedio 17: 2-(bromometil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio **16** (0,245 g, 0,900 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,160 g, 0,900 mmol) y se calentó a 80°C, se añadió azobisisobutironitrilo (10 mg) y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color rojo (0,326 g) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 18: Propionato de 2-acetil-3-fluorofenilo: Se añadieron piridina (7,2 ml) y cloruro de propionilo (3,85 g, 41,65 mmol) a una solución enfriada con hielo del intermedio **4** (5,35 g, 37,70 mmol) en diclorometano (40 ml) y se calentaron a 45 °C. Después de 3 h, se añadió agua a la mezcla y se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (6,4 g, 81%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,44 (dt, J = 8,2, 6,4, 1H), 7,05 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 2,59 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedio 19: 2-etil-5-fluoro-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio **18** (5,1 g, 24,28 mmol) en DMSO (20 ml) enfriado a 0°C, se le añadió hidruro sódico (0,582 g, 24,28 mmol) mantenido a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron. El producto en bruto se disolvió en dioxano (20 ml) y se añadió ácido sulfúrico (6 ml) y se calentó a reflujo durante 12 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (2,49 g, 51%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,58 (dt, J = 13,9, 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,66 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedio 20: 3-bromo-2-etil-5-fluoro-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **19** (2,49 g, 12,95 mmol) en DMF (15 ml), se añadió N-bromosuccinimida (2,30 g, 12,95 mmol) a TA. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rojizo pardo (2,60 g,

74%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,62 (dt, $J = 13,8,5,5$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,09 (dt, $J = 9,5,1,1$ Hz, 1H), 2,99 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,37 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H).

Intermedio 21: 2-etil-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **20** (2,60 g, 9,59 mmol) y ácido 3-fluorofenilborónico (2,13 g, 15,34 mmol) en dioxano (15 ml), se le añadieron carbonato potásico (3,97 g, 28,77 mmol) y agua (2 ml) y se desgasificaron durante 30 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,664 g, 0,575 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a TA y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 12 h. El disolvente se evaporó completamente y se añadió agua al residuo y se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,20 g, 44%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,61 (dt, $J = 13,8,5,5$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 14,0,7,8$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 4H), 2,59 (c, $J = 7,6$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

Intermedio 22: 2-(1-bromoetil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio **21** (0,500 g, 1,86 mmol) en tetracloruro de carbono (5 ml) se le añadió N-bromosuccinimida (0,331 g, 0,900 mmol) y se calentó a 80°C , se añadió azobisisobutironitrilo (5 mg) y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,460 g, 68%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,68 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 14,1,8,0$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,15-7,05 (m, 4H), 4,91 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H).

Intermedio 23: 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio **22** (0,950 g, 2,60 mmol) en DMSO (9,5 ml), se le añadió n-butanol (0,47 ml) y se calentó a 120°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a TA, se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,700 g, 89%). RMN ^1H (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 7,84 (dt, $J = 14,2,5,7$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 5,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Intermedio 23a y 23b: (+)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona y (-)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa a partir del intermedio **23** (0,300 g) en una columna CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6 mm; 5 m) usando metanol: CO_2 (20:80) como la fase móvil a un caudal de 3,0 ml/min.

Intermedio 23a: Sólido de color blanquecino (0,140 g). 100% de e.e. Tr: 2,41 min. [$^{25}_D$ 4,17 (c = 1, MeOH). Masa: 302,9 (M^+).

Intermedio 23b: Sólido de color blanquecino (0,143 g). 100% de e.e. Tr: 3,06 min. [$^{25}_D$ -4,17 (c = 1, MeOH). Masa: 302,9 (M^+).

Intermedio 24: 2-acetil-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: Se añadió DMSO (0,657 ml, 9,26 mmol) a diclorometano (8 ml) enfriado a -78°C seguido de cloruro de oxalilo (0,40 ml, 4,63 mmol). Después de 10 min, se añadió gota a gota el intermedio **23** (0,700 g, 2,31 mmol) en diclorometano (4 ml) y se agitó durante 20 min. Se añadió trietilamina (1,3 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,450 g, 65%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,71 (dt, $J = 11,2,2,9$ Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,14-7,00 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Intermedio 25: (R)/(S)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: Al intermedio **24** (0,280 g, 0,93 mmol), se le añadió S-Alpine borano (0,5 M en THF, 10 ml) y se calentó a 70°C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,200 g, 71%). Exceso enantiomérico: 73%, enriquecido en el isómero de elución tardío (tiempo de retención: 8,72 min, según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H).

Intermedio 26: (R)/(S)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: Al intermedio **24** (0,280 g, 0,93 mmol), se le añadió R-Alpine borano (0,5 M en THF, 2,8 ml) y se calentó a 60°C durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl ac. 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,110 g, 37%). Exceso enantiomérico: 94,6%, enriquecido en el isómero de elución rápido (tiempo de retención: 7,16) según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H.

Intermedio 27: 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,800 g, 2,88 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato potásico (0,398 g, 2,88 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **22**

(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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,300 g, 38%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dt, J = 8,4,5,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,09 (dt, J = 8,8,2,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,88 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 28: 3-bromo-2-(1-bromoetil)-5-fluoro-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (3,60 g, 94%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **22** a partir del intermedio **20** (3,0 g, 11,06 mmol), tetracloruro de carbono (30 ml) N-bromosuccinimida (1,96 g, 11,06 mmol) y azobisisobutironitrilo (30 mg) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio

29:

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-bromo-5-fluoro-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,800 g, 36%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **27** a partir del intermedio **13** (1,11 g, 4,28 mmol), carbonato de cesio (1,39 g, 4,28 mmol), DMF (5 ml) y el intermedio **28**. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,37 (s, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 11,5,2,1 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,14-7,04 (m, 2H), 6,60 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,65 (c, J = 6,0 Hz, 1H), 2,08 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,41 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Intermedio 30: 2-etil-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,680 g, 54%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **21** a partir del intermedio **20** (1,20 g, 4,42 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,991 g, 7,08 mmol), dioxano (9 ml), carbonato potásico (1,83 g, 13,27 mmol), agua (1,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,306 g, 0,265 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,60 (dt, J = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 7,27 (m, 3H), 7,13 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,04 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,55 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio 31: 2-(1-bromoetil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,740 g, 85%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **22** a partir del intermedio **30** (0,680 g, 2,37 mmol), tetracloruro de carbono (10 ml) N-bromosuccinimida (0,423 g, 2,37 mmol) y azobisisobutironitrilo (30 mg). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,67 (dt, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 7,37 (m, 3H), 7,18 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,09 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,92 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Intermedio 32: 2-etil-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,600 g, 50%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **21** a partir del intermedio **20** (1,20 g, 4,42 mmol), ácido fenilborónico (0,864 g, 7,08 mmol), dioxano (9 ml), carbonato potásico (1,83 g, 13,27 mmol), agua (1,2 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,306 g, 0,265 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,61 (dt, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 7,45 (m, 3H), 7,28 (m, 3H), 7,05 (dt, J = 8,5,1,3 Hz, 1H), 2,60 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedio 33: 2-(1-bromoetil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,590 g, 76%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **22** a partir del intermedio **32** (0,600 g, 2,23 mmol), tetracloruro de carbono (9 ml) N-bromosuccinimida (0,398 g, 2,37 mmol) y azobisisobutironitrilo (30 mg). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,66 (dt, J = 8,4, 5,5 Hz, 1H), 7,48 (m, 3H), 7,37 (m, 3H), 7,08 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 4,95 (c, J = 6,8 Hz, 1H), 1,97 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

Intermedio 34: 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,800 g, 2,88 mmol) en DMF (5 ml), se le añadió carbonato potásico (0,398 g, 2,88 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **22** (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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,300 g, 38%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8,02 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dt, J = 8,4,5,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,09 (dt, J = 8,8,2,3 Hz, 1H), 6,87 (s, 2H), 5,88 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Intermedio 35: 2-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)isoindolin-1,3-diona: A una solución de ftalimida (0,420 g, 2,88 mmol) en DMF (4 ml), se le añadió carbonato potásico (0,43 g, 2,88 mmol) y se agitó a TA durante 30 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **22** (0,400 g, 2,88 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,350 g, 32%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,77 (m, 4H), 7,63 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,79 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,81 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 36: 2-(1-aminoetil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **35** (0,350 g,

0,847 mmol) en metanol (3,5 ml), se le añadió hidrazina hidrato (0,070 g, 1,27 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La masa de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con cloroformo. El filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,200 g, 78%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7,29 (dt, J = 8,0,6,4 Hz, 1H), 7,19 (c, J = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (m, 3H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,12 (c, J = 6,6 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

Intermedio 37: 4-bromo-1-(difluorometoxi)-2-fluorobenceno: A una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (1,00 g, 5,23 mmol) en DMF (17 ml) y agua (2,3 ml), se le añadieron clorodifluoroacetato sódico (1,60 g, 10,47 mmol) y carbonato potásico (0,866 g, 6,282 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno durante 15 min y se calentó a 100°C. Después de 2,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se añadieron HCl conc. (2,5 ml) y agua (2,5 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se inactivó con una solución ac. 1 N de hidróxido sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,545 g, 43%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,36 (dd, J = 9,7,2,3 Hz, 1H), 7,28 (td, J = 8,7,1,5 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (t, J = 73,0 Hz, 1H).

Intermedio 38: 2-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo (0,475 g, 76%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir del intermedio 35 (0,520 g, 2,15 mmol), acetato potásico (0,423 g, 4,31 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,602 g, 2,37 mmol) dioxano (10 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,088 g, 0,107 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,59 (m, 2H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 73,5 Hz, 1H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 39: 3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,321 g, 28%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 38 (1,70 g, 5,74 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,0 g, 3,83 mmol), DMF (5 ml), etanol (2,5 ml), agua (2,5 ml) carbonato sódico (1,21 g, 11,49 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,221 g, 0,191 mmol) RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 13,66 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 10,6,5,4 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,48 (t, J = 73,2 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H).

Intermedio 40: 4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)tetrahydro-2H-piran: A una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (3,89 g, 20,39 mmol) en THF (50 ml), se le añadieron 4-hidroxitetrahidropiran (2,50 g, 24,47 mmol) y trifenilfosfina (8,02 g, 30,58 mmol) y se calentaron a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (6,02 ml, 30,58 mmol) y se calentó a reflujo durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (0,3,6 g, 83%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,26 (dd, J = 10,4,2,1 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,90 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 4H).

Intermedio 41: 2-(3-fluoro-4-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,50 g, 59%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir del intermedio 40 (3,50 g, 16,49 mmol), acetato potásico (3,25 g, 32,99 mmol), bis(pinacolato)diboro (4,60 g, 18,14 mmol) dioxano (40 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (1,34 g, 1,64 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,50 (m, 2H), 6,97 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,31 (s, 12H).

Intermedio 42: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ol: A una solución enfriada con hielo de bromuro de isopropilmagnesio preparada a partir de magnesio (8,8 g, 0,147 mol) y 2-bromopropano (18,1 g, 0,147 mol) en éter dietílico (80 ml), se le añadió 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (10,0 g, 0,049 mol) en éter dietílico (20 ml) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con HCl acuoso diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (12,0 g, 99%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 43: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-2-metilpropan-1-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo claro (0,5,8 g, 59%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 3 a partir del intermedio 42 (10,0 g, 40,46 mmol), dicromato de piridinio (22,8 g, 60,70 mmol) y DMF (50 ml) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 44: 6-bromo-3-isopropil-1H-indazol: A una solución del intermedio 42 (5,80 g, 23,66 mmol) en etilenglicol (39 ml), se le añadió hidrazina hidrato (2,3 g, 47,32 mmol) y se calentó a 160°C durante 12 h. La mezcla de reacción se enfrió, se inactivó con acetato de etilo, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,0 g, 54%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,80 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,24 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 3,43 (quintet, J = 7,0 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

Intermedio 45: 6-bromo-3-isopropil-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución del intermedio 44 (2,0 g,

8,36 mmol) en acetonitrilo (20 ml), se le añadieron 4-dimetilaminopiridina (0,102 g, 0,836 mmol), Boc-anhídrido (1,82 g, 8,36 mmol) a 20-25°C seguido de trietilamina (0,846 g, 8,36 mmol). Después de 12 h, la mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con acetato de etilo y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (1,70 g, 61%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,29(s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,5,1,5 Hz, 1H), 3,41 (quintet, J = 7,0 Hz, 1H), 1,71 (s, 9H), 1,46 (d, J = 7,0 Hz, 6H).

Intermedio 46: 3-isopropil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,50 g, 79%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **45** (1,70 g, 5,01 mmol), acetato potásico (0,980 g, 10,02 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,40 g, 5,51 mmol) dioxano (17 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,200 g, 0,250 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,59 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,45 (quintet, J = 7,0 Hz, 1H), 1,73 (s, 9H), 1,48 (d, J = 7,0 Hz, 6H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio 47: 4-(4-bromo-2-fluorofenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 4-bromo-2-fluorofenol (1,66 g, 8,69 mmol) en THF (20 ml), se le añadieron 4-hidroxi-1-Bocpiperidina (2,10 g, 10,43 mmol) y trifenilfosfina (3,42 g, 13,04 mmol) y se calentaron a 45°C. Después de 30 min, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (2,56 ml, 13,04 mmol) y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (1,20 g, 38%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,25 (dd, J = 8,7,2,7 Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,42 (septet, J = 3,6 Hz, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,46 (s, 9H).

Intermedio 48: 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,90 g, 99%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **47** (1,10 g, 2,92 mmol), acetato potásico (0,573 g, 5,84 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,816 g, 3,21 mmol) dioxano (12 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,230 g, 0,292 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,51 (m, 2H), 6,98 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 4,53 (septet, J = 3,5 Hz, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 4H), 1,45 (s, 9H), 1,31 (s, 12H).

Intermedio 49: 2-(2-fluoro-4-nitrofenilamino)etanol: A una solución de 3,4-difluoro-nitrobenceno (3,50 g, 22,0 mmol) en acetonitrilo (35 ml), se le añadió etanolamina (1,98 ml, 33,0 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. La masa de reacción se concentró y el residuo se trituró con éter de pet., se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (3,2 g, 73%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 50: 2-(4-amino-2-fluorofenilamino)etanol: A una solución del intermedio **49** (3,2 g, 15,98 mmol) en metanol, se le añadió paladio sobre carbón (0,800 g, Pd al 5%/C) y se hidrógeno en un autoclave a 4 kg/cm² durante 4 h a temperatura ambiente. La masa de reacción se filtró a través de celite, se lavó con metanol y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (3,00 g, 99%) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 51: 2-(4-bromo-2-fluorofenilamino)etanol: Al intermedio **50** (3,00 g, 17,62 mmol), se le añadió ácido bromhídrico al 48% (36 ml) y se enfrió a 0°C, se añadió gota a gota nitrito sódico (3,64 g, 52,88 mmol) en agua (42 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0°C y se añadió bromuro de cobre (I) (3,79 g, 26,44 mmol) y se calentó a 140°C durante 4 h. La masa de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se basificó con una solución saturada de bicarbonato sódico, se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (1,40 g, 34%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,14 (m, 2H), 6,61 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,86 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 1,72 (s, 1H).

Intermedio 52: 2-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamino)etanol: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (1,40 g, 58%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **50** (1,40 g, 2,92 mmol), acetato potásico (1,17 g, 11,95 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,67 g, 6,57 mmol) dioxano (35 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,240 g, 0,292 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,46 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 6,71 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 4,07 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,86 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,97 (s, 1H), 1,31 (s, 12H).

Intermedio 53: 2-fluoro-N-isopropil-4-nitroanilina: A una solución de 3,4-difluoro-nitrobenceno (4,00 g, 25,14 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y trietilamina (3,86 ml) enfriada a 0°C, se añadió lentamente isopropilamina (2,30 ml, 27,65 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (1,80 g, 36%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 7,94 dd, J = 9,1,1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 12,2,2,5 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 3,83 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Intermedio 54: 2-fluoro-N1-isopropilbenceno-1,4-diamina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (1,30 g, 90%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **50** a partir del intermedio **53** (1,70 g, 8,62 mmol), acetato de etilo (20 ml) y paladio sobre carbón (0,170 g, Pd al 5%/C) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 55: 4-bromo-2-fluoro-N-isopropil-anilina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (2,00 g, en bruto) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **51** a partir del intermedio **54** (1,30 g, 7,73 mmol), ácido bromhídrico al 48% (16 ml), nitrito sódico (1,60 g, 23,21 mmol), agua (19 ml) y bromuro de cobre (I) (1,66 g, 22,21 mmol) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 56: 2-fluoro-N-isopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (1,40 g, 58%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **55** (2,00 g, 8,65 mmol), acetato potásico (2,50 g, 25,97 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,60 g, 10,38 mmol), dioxano (20 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,212 g, 0,259 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,45 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 12,3,1,2 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 1,26 (s, 12H), 1,24 (d, J = 6,3 Hz, 6H).

Intermedio 57: 2-fluoro-N,N-dimetil-4-nitroanilina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo (2,70 g, 58%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **53** a partir de 3,4-difluoro-nitrobenceno (4,00 g, 25,14 mmol) en acetato de etilo (40 ml) y trietilamina (7,36 ml) y clorhidrato de dimetilamina (2,25 g, 27,65 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,93 (dd, J = 9,1,2,6 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 14,1, 2,6 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 3,09 (s, 6H).

Intermedio 58: 2-fluoro-N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (2,10 g, 93%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **50** a partir del intermedio **57** (2,70 g, 14,67 mmol), acetato de etilo (20 ml) y paladio sobre carbón (0,270 g, Pd al 5%/C) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 59: 4-bromo-2-fluoro-N,N-dimetilanilina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo (2,20 g, 74%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **51** a partir del intermedio **58** (2,10 g, 13,63 mmol), ácido bromhídrico al 48% (26 ml), nitrito sódico (2,30 g, 40,90 mmol), agua (30 ml) y bromuro de cobre (I) (2,93 g, 20,45 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,17 (m, 2H), 6,76 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 2,86 (s, 6H).

Intermedio 60: 2-fluoro-N,N-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)anilina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo (0,950 g, 37%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **59** (2,10 g, 9,67 mmol), acetato potásico (2,84 g, 29,03 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,94 g, 11,61 mmol), dioxano (22 ml) y [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,237 g, 0,290 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,48 (dd, J = 8,0,1,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 13,7,1,4 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 2,90 (s, 6H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio 61: 2 4-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (2,00 g, 91%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir de 4-(4-bromo-2-fluorofenil)morfolina (1,90 g, 7,30 mmol; para la preparación véase Bioorganic Med. Chem.Lett,2006, 16, 176-180), acetato potásico (1,43 g, 14,60 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,00 g, 8,03 mmol), dioxano (48 ml) y [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,290 g, 0,365 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,51 (dd, J = 7,9,1,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 13,5,1,3 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,14 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio 62: 1-(4-bromo-2-fluorofenil)-4-metilpiperazina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (1,20 g, 31%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **51** a partir de 3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (3,00 g, 14,31 mmol; para la preparación véase Synth. Commun. 2010, 40, 789-798), ácido bromhídrico al 48% (35 ml), nitrito sódico (2,96 g, 42,95 mmol), agua (40 ml) y bromuro de cobre (I) (3,00 g, 21,47 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 63: 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)-4-metilpiperazina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,450 g, 24%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **62** (1,20 g, 4,38 mmol), acetato potásico (0,86 g, 8,77 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,22 g, 4,82 mmol), dioxano (30 ml) y [1,1'-Bis (difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,179 g, 0,219 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,50 (dd, J = 8,0,1,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 13,4,1,3 Hz, 1H), 6,91 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 3,23 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 2,77 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio 64: 2-(1-metoxipropilideno)malononitrilo: A malononitrilo (2,24 g, 33,90 mmol), se le añadió trimetilortopropionato (5,0 g, 37,26 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (4,3 g, 93%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 65: 5-amino-3-etil-1H-pirazol-4-carbonitrilo: A una solución del intermedio **64** (4,30 g, 31,58 mmol) en etanol (15 ml), se le añadió hidrazina hidrato (2,37 g, 47,37 mmol) y se calentó a reflujo durante 12 h. La masa de reacción se concentró a presión reducida y al residuo se le añadió hielo y el precipitado formado se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,0 g, 47%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11,61 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 2,52 (c, J = 7,9 Hz, 2H), 1,16 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

Intermedio 66: 3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: Al intermedio **65** (1,00 g, 7,34 mmol), se le añadió formamida (8,2 ml) y se calentó a 130°C durante 12 h. La masa de reacción se inactivó con agua y el sólido formado se filtró, se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,600 g, 50%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,09 (s, 2H), 2,95 (c, J = 7,4 Hz, 2H), 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

Intermedio 67: 3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,600 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **13** a partir de ácido benzotiofen-2-borónico (2,00 g, 11,23 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,95 g, 7,49 mmol), 1,2-dimetoxietano (20 ml), agua (10 ml) carbonato sódico (2,30 g, 22,47 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (1,20 g, 1,49 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 1 h que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 68: 2-(morfolino(propiltio)metilen)malononitrilo: A una solución de 2-(bis(propiltio)metilen)malononitrilo (1,00 g, 4,41 mmol; para la preparación véase J.Med.Chem,2003, 46, 1229-1241) en etanol (10 ml), se le añadió morfolina (0,384 g, 4,41 mmol) y se calentó a reflujo durante 4 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (0,810 g, 77%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 69: 5-amino-3-morfolino-1H-pirazol-4-carbonitrilo: A una solución del intermedio **68** (0,800 g, 3,37 mmol) en etanol (8 ml), se le añadió hidrazina hidrato (0,32 ml, 6,75 mmol) agitada a temperatura ambiente durante 4 h. La masa de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,450 g, 69%) RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 11,05 (s, 1H), 6,18 (s, 2H), 3,66 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,11 (t, J = 4,7 Hz, 4H).

Intermedio 70: 3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: Al intermedio **69** (0,450 g, 2,32 mmol), se le añadió formamida (4 ml) y se calentó a 130°C durante 12 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,200 g, 39%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12,56 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,79 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,07 (t, J = 4,6 Hz, 4H).

Intermedio 71: 2-((dimetilamino)(propiltio)metilen)malononitrilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,830 g, 96%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **68** a partir de 2-(bis(propiltio)metilen)malononitrilo (1,00 g, 4,41 mmol) en etanol (10 ml), clorhidrato de dimetilamina (0,360 g, 4,41 mmol) y trietilamina (0,446 g, 4,41 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 72: 5-amino-3-(dimetilamino)-1H-pirazol-4-carbonitrilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,510 g, 71%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **69** a partir del intermedio **71** (0,930 g, 4,76 mmol), etanol (10 ml) e hidrazina hidrato (0,46 ml, 9,52 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 73: N3,N3-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3,4-diamina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,280 g, 47%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **70** a partir del intermedio **72** (0,510 g, 3,37 mmol) y formamida (5 ml). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12,37 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 6,88 (s, 2H), 2,76 (s, 6H).

Intermedio 74: 2-(piperidin-1-il(propiltio)metilen)malononitrilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,840 g, 60%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **68** a partir de 2-(bis(propiltio)metilen)malononitrilo (1,00 g, 4,41 mmol) en etanol (10 ml), piperidina (0,376 g, 4,41 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 3,79 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,01 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,74 (m, 6H), 1,72 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Intermedio 75: 5-amino-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,500 g, 73%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **69** a partir del intermedio **74** (0,840 g, 3,56 mmol), etanol (10 ml) e hidrazina hidrato (0,40 ml, 8,27 mmol). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 10,92 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,12 (m, 4H), 1,53 (m, 6H).

Intermedio 76: 3-(piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,600 g, 95%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **70** a partir

del intermedio **75** (0,550 g, 2,87 mmol) y formamida (5 ml). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12,44 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,69 (s, 2H), 3,05 (t, J = 5,1 Hz, 4H), 1,69 (m, 4H), 1,54 (m, 2H).

Intermedio 77: 2-(propiltio(pirrolidin-1-il)metilen)malononitrilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,950 g, 97%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **68** a partir de 2-(bis(propiltio)metilen)malononitrilo (1,00 g, 4,41 mmol) en etanol (10 ml), pirrolidina (0,314 g, 4,41 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 78: 5-amino-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazol-4-carbonitrilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,640 g, 84%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **69** a partir del intermedio **77** (0,950 g, 4,29 mmol), etanol (10 ml) e hidrazina hidrato (0,42 ml, 8,58 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 79: 3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,350 g, 29%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **70** a partir del intermedio **78** (0,640 g, 3,61 mmol) y formamida (6 ml). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12,28 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,32 (t, J = 6,6 Hz, 4H), 1,89 (m, 4H).

Intermedio 80: 1-benzhidril-3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)azetidina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (0,631 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **47** a partir de 4-bromo-2-fluorofenol (1,00 g, 5,23 mmol) en THF (12 ml), 1-benzhidrilazetidina-3-ol (1,25 g, 5,23 mmol) y tris(4-metoxifenil)fosfina (2,70 g, 7,85 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,60 ml, 7,85 mmol).). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,42 (m, 4H), 7,29-7,17 (m, 7H), 7,11 (m, 1H), 6,59 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,80 (quintet, J = 5,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 3,72 (dd, J = 6,1,2,0 Hz, 2H), 3,17 (dd, J = 5,7,1,9 Hz, 2H).

Intermedio 81: 1-benzhidril-3-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)azetidina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,850 g, 76%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **80** (1,00 g, 2,42 mmol), acetato potásico (0,713 g, 7,27 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,738 g, 2,90 mmol) dioxano (10 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,059 g, 0,072 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,49 (dd, J = 11,0,1,3 Hz, 1H), 7,42 (m, 4H), 7,29 (m, 5H), 7,21 (m, 2H), 6,68 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 4,86 (quintet, J = 5,9 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 3,74 (dd, J = 6,1,1,9 Hz, 2H), 3,19 (dd, J = 5,8,1,9 Hz, 2H), 1,31 (s, 12H).

Intermedio 82: 3-(4-bromo-2-fluorofenoxi)oxetano: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,900 g, 54%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **47** a partir de 4-bromo-2-fluorofenol (1,28 g, 6,74 mmol) en THF (6 ml), 3-hidroxioxetano (0,500 g, 6,74 mmol) y trifenilfosfina (2,65 g, 10,12 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,99 ml, 10,12 mmol).). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,28 (dd, J = 12,9,2,4 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 6,52 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,20 (m, 1H), 4,96 (dd, J = 8,0,7,0 Hz, 2H), 4,82 (dd, J = 6,3,5,3 Hz, 2H).

Intermedio 83: 2-(3-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,800 g, 80%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **82** (0,900 g, 3,64 mmol), acetato potásico (1,00 g, 10,92 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,10 g, 4,37 mmol) dioxano (10 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,090 g, 0,109 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,53 (dd, J = 11,8,1,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 4,98 (dd, J = 7,7,6,9 Hz, 2H), 4,83 (dd, J = 7,9,5,3 Hz, 2H), 1,32 (s, 12H).

Intermedio 84: 3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,143 g, 52%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **13** a partir de ácido 4-isopropoxi-3-metilfenilborónico (0,241 g, 1,24 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,250 g, 0,957 mmol), DMF (1,5 ml), etanol (0,6 ml), agua (0,6 ml), carbonato sódico (0,304 g, 2,87 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,055 g, 0,047 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 3 h. Masa: 284,1 (M⁺+1).

Intermedio 85: 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirimidina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (0,400 g, 65%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir de 5-bromo-2-isopropoxipirimidina (0,500 g, 2,30 mmol para la preparación véase Organic. Lett. 2010, 12, 4478-4481.), acetato potásico (0,678 g, 6,91 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,702 g, 2,76 mmol) dioxano (5 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,056 g, 0,069 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,77 (s, 2H), 5,35 (m, 1H), 1,39 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,33 (s, 12H).

Intermedio 86: 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,095 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **13** a partir del intermedio **61** (0,393 g, 1,505 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,700 g, 2,25 mmol), DMF (2,5 ml), etanol (1,5 ml), agua (1,0 ml), carbonato sódico (0,478 g, 4,51 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,087 g, 0,075 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W,

temperatura = 100°C) durante 2 h. Masa: 315,0 ($M^+ + 1$).

Intermedio 87: Butirato de 2-acetil-3-fluorofenilo: Se añadieron piridina (7,2 ml) y cloruro de propionilo (3,85 g, 41,65 mmol) a una solución enfriada con hielo del intermedio **4** (5,00 g, 32,43 mmol) en diclorometano (750 ml), se añadieron ácido butírico (2,85 g, 32,43 mmol), dicitclohexilcarbodiimida (6,67 g, 32,43 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,79 g, 6,48 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró, se lavó con diclorometano y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (2,80 g, 39%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 88: 5-fluoro-2-propil-4H-cromen-4-ona: A una solución de **87** (2,8 g, 12,55 mmol) en DMSO (15 ml) enfriado a 0°C, se le añadió hidruro sódico (0,301 g, 12,55 mmol) mantenido a la misma temperatura durante 1 h. La mezcla se calentó a TA y se agitó durante 12 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y los disolventes se eliminaron. El producto en bruto se disolvió en dioxano (6 ml) y se añadió ácido sulfúrico (8 ml) y se calentó a 100°C durante 12 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico a la mezcla y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo (1,6 g, 62%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 89: 3-bromo-5-fluoro-2-propil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **88** (1,50 g, 7,27 mmol) en DMF (9 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (1,29 g, 7,27 mmol) a TA. Después de 12 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se eliminó para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,60 g, 77%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 90: 5-fluoro-3-fenil-2-propil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,10 g, 69%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **21** a partir del intermedio **89** (1,60 g, 5,61 mmol), ácido fenilborónico (1,09 g, 8,97 mmol), dioxano (18 ml), carbonato potásico (2,32 g, 16,83 mmol), agua (5 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,388 g, 0,336 mmol). Masa: 283,4 ($M^+ + 1$).

Intermedio 91: 2-(1-bromopropil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,3 g, 925%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **22** a partir del intermedio **90** (1,10 g, 3,89 mmol), tetracloruro de carbono (22 ml) N-bromosuccinimida (0,69 g, 3,89 mmol) y azobisisobutironitrilo (42 mg). Masa: 362,8 ($M^+ + 1$).

Intermedio 92: 2-(1-(5-fluoro-4-oxo-3-fenil-4H-cromen-2-il)propil)isoindolin-1,3-diona: A una solución de ftalimida potásica (0,97 g, 5,23 mmol) en DMF (10 ml), se le añadió el intermedio **91** (2,0 g, 3,49 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,0 g, 67%). Masa: 428,1 ($M^+ + 1$).

Intermedio 93: 2-(1-aminopropil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **92** (0,50 g, 1,16 mmol) en metanol (5 ml), se le añadió hidrazina hidrato (0,087 g, 1,75 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La masa de reacción se enfrió, se filtró y se lavó con cloroformo y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con diclorometano:metanol para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,34 g, 98%). Masa: 297,1 (M^+).

Intermedio 94: N-(4-bromo-2-fluorofenil)isobutiramida: A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (2,0 g, 10,51 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriado a 0°C, se le añadió trietilamina (2,90 ml, 21,02) seguido de cloruro de isobutirilo (1,20 ml, 12,61 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (2,60 g, 96%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,29 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,31 (s a, 1H), 7,27 (m, 2H), 2,59 (quintet, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,27 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H).

Intermedio 95: N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)isobutiramida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,900 g, 77%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio **12** a partir del intermedio **94** (1,00 g, 3,84 mmol), acetato potásico (0,750 g, 7,68 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,07 g, 4,22 mmol) dioxano (15 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,62 g, 0,768 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 96: N-(4-bromo-2-fluorofenil)acetamida: A una solución de 4-bromo-2-fluoroanilina (2,0 g, 10,51 mmol) en diclorometano (20 ml) enfriado a 0°C, se le añadió trietilamina (2,90 ml, 21,02) seguido de cloruro de acetilo (0,90 ml, 12,61 mol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 8 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en

forma de un sólido de color blanquecino (2,60 g, 99%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 97: N-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,800 g, 67%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir del intermedio 96 (1,00 g, 4,30 mmol), acetato potásico (0,840 g, 8,61 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,20 g, 4,74 mmol) dioxano (15 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,70 g, 0,861 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 98: 3-yodo-N,N-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: A una solución de N,N-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,500 g, 3,06 mmol para la preparación véase J.Amer. Chem. Soc. 1956, 784-790.) en DMF (4 ml), se le añadió N-yodosuccinimida (1,00 g, 4,59 mmol) y se agitó a 80°C durante 22 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,460 g, 46%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 99: 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-N,N-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,220 g, 50%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 12 (0,581 g, 2,07 mmol), el intermedio 98 (0,400 g, 1,38 mmol), DMF (3 ml), etanol (1,5 ml), agua (1,5 ml) carbonato sódico (0,440 g, 4,15 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,080 g, 0,069 mmol). Masa: 316,3 (M⁺+1).

Intermedio 100: 3-yodo-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: A una solución de N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,10 g, 7,37 mmol, para la preparación véase J.Amer. Chem. Soc. 1956, 784-790) en DMF (8 ml), se le añadió N-yodosuccinimida (2,48 g, 11,06 mmol) y se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,970 g, 48%). Masa: 275,9 (M⁺+1).

Intermedio 101: 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(3-yodo-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,230 g, 32%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 34 a partir del intermedio 22 (0,650 g, 1,78 mmol), el intermedio 100 (0,350 g, 1,27 mmol), DMF (3 ml) y carbonato potásico (0,175 g, 1,27 mmol). Masa: 560,1 (M⁺+1).

Intermedio 102: 4-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina: A una solución de 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (2,00 g, 12,97 mmol) en dioxano (20 ml), se le añadió morfolina 5,65 g, 64,86 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se filtró y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (2,40 g, 90%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 12,49 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 3,95 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,83 (t, J = 5,2 Hz, 4H).

Intermedio 103: 4-(3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina: A una solución del intermedio 102 (1,50 g, 7,31 mmol) en DMF (12 ml), se le añadió N-yodosuccinimida (2,46 g, 10,97 mmol) y se agitó a 80°C durante 22 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se filtró, se lavó con éter de pet., y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,90 g, 79%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 14,06 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 3,78 (t, J = 5,0 Hz, 4H), 3,73 (t, J = 5,0 Hz, 4H).

Intermedio 104: 4-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-il)morfolina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,180 g, 33%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 12 (0,634 g, 2,26 mmol), el intermedio 103 (0,500 g, 1,51 mmol), DMF (4 ml), etanol (2,0 ml), agua (2,0 ml) carbonato sódico (0,480 g, 4,53 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,087 g, 0,075 mmol). Masa: 357,38 (M⁺+1).

Intermedio 105: 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(3-yodo-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (0,350 g, 53%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 34 a partir del intermedio 31 (0,734 g, 2,11 mmol), el intermedio 103 (0,350 g, 1,05 mmol), DMF (4 ml) y carbonato de cesio (0,343 g, 1,05 mmol). Masa: 616,2 (M⁺+1).

Intermedio 106: 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(3-yodo-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,400 g, 54%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 34 a partir del intermedio 22 (0,629 g, 1,81 mmol), el intermedio 103 (0,400 g, 1,20 mmol), DMF (4 ml) y carbonato potásico (0,167 g, 1,20 mmol). Masa: 616,2 (M⁺+1).

Intermedio 107: 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-bromo-5-fluoro-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,650 g, 68%) usando un procedimiento

que es similar al descrito para el intermedio 27 a partir del intermedio 39 (0,500 g, 1,69 mmol), carbonato potásico (0,46 g, 3,38 mmol), DMF (10 ml) y el intermedio 28 (0,82 g, 2,37 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

- Intermedio 108:** 2-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (2,00 g, 64%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 34 a partir del intermedio 33 (2,10 g, 6,01 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (3,13 g, 12,02 mmol), DMF (8,4 ml) y carbonato de cesio (3,91 g, 12,02 mmol) que se usó como en la siguiente etapa.
- Intermedio 109:** 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (3,50 g, 78%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 23 a partir del intermedio 31 (5,50 g, 15,01 mmol), DMSO (55 ml) y n-butanol (2,75 ml). Masa: 303,1 ($M^+ + 1$).
- Intermedio 110:** 5-fluoro-2-(1-hidroxietil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (2,60 g, 60%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 23 a partir del intermedio 33 (5,30 g, 15,26 mmol), DMSO (40 ml) y n-butanol (2,20 ml). Masa: 284,8 (M^+).
- Intermedio 111:** 2-acetil-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,20 g, 64%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 24 a partir del intermedio 109 (3,50 g, 11,54 mmol), DMSO (3,27 ml, 46,16 mmol), diclorometano (50 ml), cloruro de oxalilo (1,99 ml, 23,08 mmol) y trietilamina (7 ml) que se usó tal cual en la siguiente etapa.
- Intermedio 112:** 2-acetil-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,80 g, 63%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 24 a partir del intermedio 110 (2,50 g, 8,76 mmol), DMSO (2,48 ml, 35,05 mmol), diclorometano (42 ml), cloruro de oxalilo (1,51 ml, 17,52 mmol) y trietilamina (5,5 ml) que se usó tal cual en la siguiente etapa.
- Intermedio 113:** (R)/(S)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 111 (0,568 g, 1,89 mmol) en DMF (4 ml) en purga de nitrógeno, se le añadió un azeótropo de ácido fórmico:triethylamina, 5 : 2 (1 ml) seguido de [(S,S)tethTsDpenRuCl] (3 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h con purga de nitrógeno continua. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,420 g, 74%). Exceso enantiomérico: 74%, enriquecido en el isómero de elución tardío (tiempo de retención: 9,24 min, según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H).
- Intermedio 114:** (R)/(S)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 111 (0,568 g, 1,89 mmol) en DMF (4 ml) en purga de nitrógeno, se le añadió un azeótropo de ácido fórmico:triethylamina, 5 : 2 (1 ml) seguido de [(R,R)tethTsDpenRuCl] (3 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h con purga de nitrógeno continua. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,430 g, 75%). Exceso enantiomérico: 74%, enriquecido en el isómero de elución rápido (tiempo de retención: 7,75 min, según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H).
- Intermedio 115:** (R)/(S)- 5-fluoro-2-(1-hidroxietil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 112 (0,568 g, 1,89 mmol) en DMF (4 ml) en purga de nitrógeno, se le añadió un azeótropo de ácido fórmico:triethylamina, 5 : 2 (1 ml) seguido de [(S,S)tethTsDpenRuCl] (3 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h con purga de nitrógeno continua. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,380 g, 66%). Exceso enantiomérico: 64%, enriquecido en el isómero de elución tardío (tiempo de retención: 8,85 min, según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H).
- Intermedio 116:** (R)/(S)- 5-fluoro-2-(1-hidroxietil)-3-fenil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 112 (0,568 g, 1,89 mmol) en DMF (4 ml) en purga de nitrógeno, se le añadió un azeótropo de ácido fórmico:triethylamina, 5 : 2 (1 ml) seguido de [(R,R)tethTsDpenRuCl] (3 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h con purga de nitrógeno continua. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,410 g, 72%). Exceso enantiomérico: 64%, enriquecido en el isómero de elución rápido (tiempo de retención: 7,43 min, según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H).
- Intermedio 117:** 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N,N-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,340 g, 36%) usando un procedimiento que es similar al

descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 61 (1,27 g, 4,15 mmol), el intermedio 98 (0,800 g, 2,76 mmol), DMF (6 ml), etanol (3 ml), agua (3 ml), carbonato sódico (0,880 g, 8,30 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,160 g, 0,138 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 2 h. Masa: 343,1 (M^{+1}).

Intermedio 118: 3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,350 g, 29%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 61 (1,67 g, 5,45 mmol), el intermedio 100 (1,00 g, 3,63 mmol), DMF (7 ml), etanol (3,5 ml), agua (3,5 ml), carbonato sódico (1,15 g, 10,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,209 g, 0,181 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 2 h. Masa: 329,2 (M^{+1}).

Intermedio 119: 3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-N-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,205 g, 19%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 12 (1,52 g, 5,45 mmol), el intermedio 100 (1,00 g, 3,63 mmol), DMF (7 ml), etanol (3,5 ml), agua (3,5 ml), carbonato sódico (1,15 g, 10,89 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,209 g, 0,181 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 2 h. Masa: 301,9 (M^{+}).

Intermedio 120: 4-(2-cloro-4-nitrofenil)morfolina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo (6,70 g, 53%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 53 a partir de 3,4-dicloro-nitrobenceno (10,00 g, 52,08 mmol) en acetato de etilo (83 ml) y trietilamina (7,99 ml) y morfolina (4,99 g, 57,29 mmol). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,25 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,12 (dd, J = 8,5,2,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,22 (t, J = 4,6 Hz, 1H).

Intermedio 121: 3-cloro-4-morfolinoanilina: A una solución del intermedio 120 (6,00 g, 24,72 mmol) en etanol (60 ml) y agua (30 ml), se le añadieron hierro (6,89 g, 123,60 mmol) y cloruro de amonio (2,64 g, 49,44 mmol) y se calentaron a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (5,50 g) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 122: 4-(4-bromo-2-clorofenil)morfolina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color pardo (5,20 g, 72%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 51 a partir del intermedio 121 (5,50 g, 25,85 mmol), ácido bromhídrico al 48% (64 ml), nitrito sódico (5,35 g, 77,57 mmol), agua (73 ml) y bromuro de cobre (I) (5,56 g, 38,78 mmol) que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

Intermedio 123: 4-(2-cloro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)morfolina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (2,00 g, 89%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir del intermedio 122 (2,00 g, 7,23 mmol), acetato potásico (1,41 g, 14,46 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,01 g, 7,95 mmol), dioxano (15 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,290 g, 0,360 mmol). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,80 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,0,1,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,12 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 1,33 (s, 12H).

Intermedio 124: 4-bromo-2-cloro-1-isopropoxibenceno: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (5,60 g, 93%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 47 a partir de 4-bromo-2-clorofenol (5,00 g, 24,10 mmol) en THF (50 ml), isopropanol (1,85 ml, 24,10 mmol), trifenilfosfina (9,48 g, 36,51 mmol) y azodicarboxilato de diisopropilo (7,10 ml, 36,51 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 125: 2-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido de color amarillo (6,50 g, 99%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir del intermedio 124 (6,00 g, 24,04 mmol), acetato potásico (4,71 g, 48,08 mmol), bis(pinacolato)diboro (6,71 g, 26,44 mmol) dioxano (95 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,980 g, 12,02 mmol). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,79 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,2,1,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,64 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,38 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,25 (s, 12H).

Intermedio 126: 6-bromo-2-metilbenzo[d]oxazol: A 2-amino-5-bromofenol (1,00 g, 5,32 mmol), se le añadieron ácido acético ((0,006 ml) y ortoacetato de trietilo (1,75 ml, 9,58 mmol) y se calentaron durante 3 min. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (0,756 g, 65%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 7,64 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,4,1,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H).

Intermedio 127: 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]oxazol: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color naranja (0,965 g, 88%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir del intermedio 126 (0,900 g, 4,24 mmol), acetato potásico (0,833 g, 8,48 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,18 g, 4,66 mmol) dioxano (10 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2

(0,173 g, 0,212 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,90(s, 1H), 7,76 (dd, J = 7,8, 0,5 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio 128: 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,850 g, 39%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir de 6-bromoisoinidolin-1-ona (1,00 g, 4,71 mmol para la preparación véase J. Pharm. Science & Technol. 2010,2, 380-390.), acetato potásico (1,60 g, 16,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,30 g, 5,18 mmol) dioxano (18 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,190 g, 0,235 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 129: 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isoindolin-1-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,410 g, 84%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir de 5-bromoisoinidolin-1-ona (0,400 g, 1,88 mmol), acetato potásico (0,645 g, 6,58 mmol), bis(pinacolato)diboro (0,520 g, 2,07 mmol) dioxano (7 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,282 g, 0,345 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 7,93 (m, 2H), 7,87 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 1H), 4,45 (s, 2H), 1,36 (s, 12H).

Intermedio 130: 1-(2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)etanona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido incoloro (1,50 g, 82%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir de 1-(4-bromo-2-fluorofenil)etanona (1,50 g, 6,91 mmol), acetato potásico (1,35 g, 13,82 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,92 g, 7,60 mmol) dioxano (30 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,282 g, 0,345 mmol). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,84 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6, 0,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 2,62 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,35 (s, 12H).

Intermedio 131: 3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,250 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 13 a partir del intermedio 123 (1,87 g, 5,74 mmol), 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,00 g, 3,83 mmol), DMF (6,4 ml), etanol (2,1 ml), agua (1,4 ml), carbonato sódico (1,21 g, 11,49 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,220 g, 0,190 mmol) en un horno microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 1 h. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 13,57 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 3,77 (t, J = 4,3 Hz, 4H), 3,05 (t, J = 4,3 Hz, 4H).

Intermedio 132: N-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (1,00 g, 84%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 12 a partir de N-(3-bromofenil)metanosulfonamida (1,00 g, 3,99 mmol), acetato potásico (0,78 g, 7,98 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,11 g, 4,39 mmol) dioxano (10 ml) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,162 g, 0,199 mmol). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 9,66 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 1,28 (s, 12H).

Intermedio 133: 2-etil-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,500 g, 47%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 21 a partir del intermedio 20 (1,00 g, 3,68 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,820 g, 5,90 mmol), dioxano (6 ml), carbonato potásico (1,50 g, 11,04 mmol), agua (1,0 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,255 g, 0,220 mmol). Masa: 287,3 (M⁺+1).

Intermedio 134: 2-(1-bromoetil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,510 g, 78%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 22 a partir del intermedio 133 (0,500 g, 1,74 mmol), tetracloruro de carbono (13 ml) N-bromosuccinimida (0,309 g, 1,74 mmol) y azobisisobutironitrilo (30 mg) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 135: 5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,210 g, 50%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 23 a partir del intermedio 134 (0,500 g, 1,36 mmol), DMSO (5 ml) y n-butanol (1 ml). Masa: 302,8 (M⁺).

Intermedio 136: 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-propil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,60 g, 69%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 21 a partir del intermedio 89 (2,80 g, 9,89 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (2,20 g, 15,82 mmol), dioxano (18 ml), carbonato potásico (4,10 g, 29,67 mmol), agua (2,6 ml) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,685 g, 0,593 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 137: 2-(1-bromopropil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (2,95 g, 89%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 22 a partir del intermedio 136 (2,60 g, 9,21 mmol), tetracloruro de carbono (25 ml) N-bromosuccinimida (1,64 g, 9,21 mmol) y azobisisobutironitrilo (0,247 g) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 138: 2-fluoro-9-tritil-9H-purin-6-amina: A una solución de 2-fluoro-9H-purin-6-amina (0,50 g, 3,26 mmol) en DMF (3 ml), piridina (0,5 ml) seguido de cloruro de tritilo (1,00 g, 3,91 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12, la masa de reacción se inactivó con agua, el precipitado formado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,20 g, 93%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 139: N,N-Diboc-2-fluoro-9-tritil-9H-purin-6-amina: A una solución del intermedio 138 (1,10 g, 2,78 mmol) en THF (11 ml) enfriado a 0°C, se le añadieron boc-anhídrido (1,40 ml, 6,12 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,034 g, 0,278 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 15 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,60 g, 97%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 140: 2-metoxi-9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo: A una solución del intermedio 139 (1,50 g, 2,51 mmol) en metanol (6 ml), se le añadió carbonato potásico (0,34 g, 2,51 mmol) y se calentó a 90°C durante 2 h. La masa de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo:éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,255 g, 20%). RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 10,00 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,89 (m, 9H), 7,19 (m, 6H), 3,33 (s, 3H), 1,44 (s, 9H).

Intermedio 141: metanosulfonato de (S)/(R)-1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etilo: A una solución enfriada del intermedio 23a (0,800 g, 2,63 mmol) en diclorometano (16 ml) y trietilamina (1,10 ml, 7,91 mmol), se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,400 ml, 5,27 mmol) agitado a temperatura ambiente durante 2 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,00 g, 100%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 142: (S)/(R)-2-(1-azidoetil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 141 (0,900 g, 2,36 mmol) en DMF (18 ml), se le añadió azida sódica (0,306 g, 4,72 mmol) calentada a 60°C. Después 2 h, la masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (0,650 g , 84%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 143: (S)/(R)- 2 2-(1-aminoetil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 142 (0,600 g, 1,82 mmol) en THF (2,4 ml) y agua (1,2 ml), se le añadió trifetilfosfina (0,455 g, 1,73 mmol) agitada a temperatura ambiente durante 14 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con metanol : diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (0,300 g , 55%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 144: 2-metoxi-6-metilbenzaldehído oxima: A 2-metoxi-6-metilbenzaldehído (11,0 g, 73,25 mmol) en trietilamina (132 ml), se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (6,10 g, 69,49 mmol) y se calentó a 80°C. Después de 3 h, la masa de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (7,50 g , 62%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,54 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,24 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,46 (s, 3H).

Intermedio 145: 2-metoxi-6-metilbenzonitrilo: Al intermedio 144 (7,50 g, 45,41 mmol) en diclorometano (55 ml), se le añadió N,N'-dicarbonil diimidazol (8,09 g, 49,95 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La masa de reacción se inactivó con agua, se extrajo con diclorometano, se secó sobre sulfato sódico y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (5,0 g , 75%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,41 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,50 (s, 3H).

Intermedio 146: 1-(2-metoxi-6-metilfenil)-2-feniletanona: Al intermedio 145 (5,0 g, 34,03 mmol) en THF (50 ml), se le añadió cloruro de bencilmagnesio (34 ml, 2 M en THF, 68,02 mmol) a 0°C durante 30 min y se calentó a reflujo durante 15 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl 2 N (200 ml) y se calentó a reflujo de nuevo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color pardo (3,7 g, 45%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 7,30-7,18 (m, 6H), 6,76 (m, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Intermedio 147: 1-(2-hidroxi-6-metilfenil)-2-feniletanona: Al intermedio 146 (2,0 g, 8,31 mmol) en diclorometano (20 ml) a -78°C, se le añadió lentamente tribromuro de boro (2,84 ml, 1 M en diclorometano, 16,64 mmol) y se mantuvo durante 4 h. La masa de reacción se inactivó a -78°C usando HCl 2 N (50 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (1,20 g , 64%). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 11,18 (s, 1H), 7,37-7,27 (m, 4H), 7,19 (m, 2H), 6,84 (d,

$J = 8,3$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,62 (s, 3H).

Intermedio 148: 2-(1-(benciloxi)etil)-5-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona: Al intermedio 147 (0,400 g, 1,76 mmol) en diclorometano (4 ml), se le añadieron ácido R(+)-benciloxipropiónico (0,382 g, 2,12 mmol) y HATU (2,01 g, 5,30 mmol) seguido de trietilamina (2,6 ml, 19,08 mmol). Después 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,080 g, 12%). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,55 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,43-7,13 (m, 12H), 4,47 (m, 2H), 4,30 (d, $J = 11,8$ Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Intermedio 149: 2-(1-hidroxietil)-5-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona: Al intermedio 148 (0,140 g, 0,377 mmol) en diclorometano (2,0 ml) a -78°C , se le añadió lentamente tribromuro de boro (0,12 ml, 1 M en diclorometano, 0,755 mmol) y se mantuvo durante 4 h. La masa de reacción se inactivó a -78°C usando HCl 2 N (50 ml), se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se sometió a cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un líquido de color amarillo pálido (0,100 g, 95%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 150: 3-bromo-5-fluoro-2-(1-hidroxietil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (1,90 g, 61%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 23 a partir del intermedio 28 (3,90 g, 11,14 mmol), DMSO (40 ml) y n-butanol (3,0 ml) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 151: 2-acetil-3-bromo-5-fluoro-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,80 g, 80%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 24 a partir del intermedio 150 (1,00 g, 3,48 mmol), DMSO (0,98 ml, 13,92 mmol), diclorometano (104 ml), cloruro de oxalilo (0,59 ml, 6,96 mmol) y trietilamina (2 ml). RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 7,73 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,36 (td, $J = 8,6,0,9$ Hz, 1H), 7,18 (m, 1H), 2,70 (s, 3H).

Intermedio 152: 2-acetil-5-fluoro-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,165 g, 32%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el intermedio 21 a partir del intermedio 151 (0,500 g, 1,75 mmol), ácido 2-metilfenilborónico (0,382 g, 2,80 mmol), dioxano (11 ml), acetato potásico (0,573 g, 3,33 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,162 g, 0,140 mmol) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Intermedio 153: (R)/(S)- 5-fluoro-2-(1-hidroxietil)-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 152 (0,155 g, 0,523 mmol) en DMF (2 ml) en una purga con nitrógeno, se le añadió un azeótropo de ácido fórmico : trietilamina, 5 : 2 (0,5 ml) seguido de [(S,S)tetraTsDpenRuCl] (1 mg). La mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 1,5 h con purga de nitrógeno continua. La mezcla de reacción se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de petróleo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,090 g, 66%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

2-(6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona

2-(6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona: A una solución de adenina (0,030 g, 0,222 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió carbonato potásico (0,061 g, 0,444 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio 10 (0,120 g, 0,333 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,028 g, 30%). RMN ^1H (δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): 8,09 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,64 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 15,0, 6,7$ Hz, 1H), 7,22-7,20 (m, 5H), 6,98 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 2

2-((4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona

2-((4-Amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio 13 (0,060 g, 0,220 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió carbonato potásico (0,060 g, 0,440 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio 9 (0,120 g, 0,330 mmoles) 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,035 g, 28%). P.F.: 145-148°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 8,37 (s, 1H), 7,51 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42-7,29 (m, 3H), 7,18-7,09 (m, 3H), 7,00 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,66 (quintet, J = 6,0 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 1,41 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 3

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

2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del Intermedio **13** (0,100 g, 0,367 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió carbonato potásico (0,101 g, 0,734 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **17** (0,173 g, 0,550 mmoles) 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,011 g, 5%). P.F.: 156-159°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 8,79 (dd, J = 13,9, 8,2 Hz, 1H), 7,63-7,53 (m, 4H), 7,40-7,22 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 5,47 (s, 2H), 4,71 (quintet, J = 5,9 Hz, 1H), 1,32 (d, J = 5,9 Hz, 6H).

Ejemplo 4

2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución de 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,150 g, 0,578 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió carbonato potásico (0,159 g, 1,15 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **17** (0,564 g, 1,78 mmoles) 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,200 g, 65%) que se usó tal cual en la siguiente etapa.

Ejemplo 5

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

2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del ejemplo **4** (0,200 g, 0,377 mmol) en diclorometano (2 ml) a 0°C, se le añadió tribromuro de boro (1 M en diclorometano, 2 ml), se calentó a TA y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de una solución ac. de HCl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (0,030 g, 15%). P.F.: 136-138°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-D₆, 400 MHz): 10,17 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,78 (dt, J = 14,2, 8,3 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 12,0, 7,3 Hz, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,38-7,23 (m, 3H), 7,14-7,07 (m, 3H), 6,85 (s, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H).

Ejemplo 6

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución de **13** (0,120 g, 0,440 mmol) en DMF (2 ml), se le añadió carbonato potásico (0,121 g, 0,881 mmol) y se agitó a TA durante 10 min. A esta mezcla se le añadió el intermedio **22** (0,217 g, 0,661 mmoles) 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 sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol:diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 48%). P.F.: 228-230°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4, 5,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 11,5, 1,8 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,65 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 7 y 8

(+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y
(-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa del ejemplo 6 (0,300 g) en una columna CHIRALPAK AS-H (250 x 4,6 mm; 5 m) usando metanol : CO₂ (30:70) como la fase móvil a un caudal de 3,0 ml/min.

Ejemplo 7: Sólido de color blanquecino (0,145 g). 98,16% de e.e. Tr: 2,06 min. [²⁵D 177,47 (c = 1, CHCl₃). P.F.: 217-220°C. Masa: 571,2 (M⁺).

Ejemplo 8: Sólido de color blanquecino (0,136 g). 100% de e.e. Tr: 2,73 min. [²⁵D -173,56 (c = 1, CHCl₃). P.F.: 218-221°C. Masa: 571,8 (M⁺).

Ejemplo 9

2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 27 (0,100 g, 0,183 mmol) en 1,2-dimetoxietano (2 ml), y agua (1 ml), se le añadieron 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,099 g, 0,275 mmol) y carbonato sódico (0,058 g, 0,549 mmol) y el sistema se desgasifica durante 30 min. Se añadió bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,030 g, 0,036 mmol) en una atmósfera de nitrógeno y se desgasificó durante 30 min y mantuvo bajo irradiación por microondas (potencia de microondas = 100 W, temperatura = 100°C) durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se neutralizó con una solución ac. de bicarbonato sódico, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol : diclorometano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,033 g, rendimiento del 33%). P.F.: 156-159°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,21 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,2,1,1 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,10 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,89 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 1,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 9a y 9b

(+)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y **(-)-2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa del ejemplo 9 (0,300 g) en una columna CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6 mm; 5 m) usando metanol : CO₂ (30:70) como la fase móvil a un caudal de 3,0 ml/min.

Ejemplo 9a: Sólido de color pardo (0,097 g). 98,12% de e.e. Tr: 4,54 min. [²⁵D 161,30 (c = 1, CHCl₃). P.F.: 190-192°C. Masa: 549,8 (M⁺).

Ejemplo 9b: Sólido de color pardo (0,098 g). 96,1% de e.e. Tr: 5,92 min. [²⁵D -209,90 (c = 1, CHCl₃). P.F.: 193-195°C. Masa: 549,2 (M⁺).

Ejemplo 10

2-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,016 g, 18%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,100 g, 0,183 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico (0,058 g, 0,275 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,549 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,030 g, 0,036 mmol) P.F.: 165-168°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,24 (s, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,59 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,04-6,87 (m, 4H), 6,04 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 11

2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(6-amino-9H-purin-9-yl)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde pálido (0,047 g, 26%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir de adenina (0,116 g, 0,864 mmol), DMF (5 ml), carbonato potásico (0,140 g, 1,08 mmol) y el intermedio 22 (0,150 g, 0,432 mmol) P.F.: 222-224°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8,44 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,82 (dt, J = 8,4,5,7 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,27-7,16 (m, 6H), 5,64 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 12

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

22-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,085 g, 38%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 13 (0,150 g, 0,522 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,152 g, 1,10 mmol) y el intermedio 31 (0,272 g, 0,0744 mmol) P.F.: 218-221°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,24 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,5,5,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5,2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,67 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 13

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,060 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 13 (0,150 g, 0,522 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,152 g, 1,10 mmol) y el intermedio 33 (0,291 g, 0,838 mmol) P.F.: 226-229°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,22 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,5,5,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5,2,0 Hz, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,64 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 14

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

2-(1-(4-amino-3-(benzofuran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,026 g, 26%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,100 g, 0,183 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), ácido benzofuran-2-borónico (0,045 g, 0,275 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,549 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,062 g, 0,073 mmol) P.F.: 238-241°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,07-6,99 (m, 4H), 6,07 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 2,05 (d, J = 8,3 Hz, 3H).

Ejemplo 15

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 36 (0,20 g, 0,663 mmol), se le añadieron terc-butanol (1,5 ml) N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,32 mmol) y 6-cloropurina (0,102 g, 0,663 mmol) y se calentaron a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol : acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,080 g, rendimiento del 30%). P.F.: 195-198°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 12,96 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,21-6,94 (m, 5H), 6,71 (m, 2H), 5,64 (m, 1H), 1,52 (s a, 3H).

Ejemplo 16

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

22-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,077 g, 0,576 mmol), DMF (1 ml), carbonato potásico (0,099 g, 0,720 mmol) y el intermedio 22 (0,100 g, 0,288 mmol). P.F.: 267-269°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,02 (c, J =

7,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 1,96 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 16a y 16b

5 **(+)-22-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona** y
(-)-2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

Los dos isómeros enantioméricamente puros se separaron por condiciones de SFC preparativa del ejemplo 16 (0,300 g) en una columna CHIRALPAK AD-H (250 x 4,6 mm; 5 m) usando metanol : CO₂ (30:70) como la fase móvil a un caudal de 3,0 ml/min.

Ejemplo 16a: Sólido de color blanquecino (0,145 g). 98,07% de e.e. Tr: 2,49 min. [J^{25}_D 90,52 ($c = 1$, CHCl₃). P.F.: 197-200 °C. Masa: 419,8 (M⁺).

Ejemplo 16b: Sólido de color blanquecino (0,150 g). 98,8% de e.e. Tr: 3,56 min. [J^{25}_D -73,03 ($c = 1$, CHCl₃). P.F.: 198-201 °C. Masa: 419,8 (M⁺).

Ejemplo 17

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

2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,042 g, 27%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 39 (0,081 g, 0,273 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,075 g, 0,546 mmol) y el intermedio 22 (0,100 g, 0,0273 mmol) P.F.: 230-233°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,26 (s, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,56 (dd, $J = 10,3,1,3$ Hz, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,32 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,81 (t, $J = 72,9$ Hz, 1H), 6,63 (s, 2H), 6,07 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 1,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 18

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,020 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 29 (0,100 g, 0,188 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), ácido 1-Boc-pirazol-4-borónico (0,098 g, 0,282 mmol), carbonato sódico (0,059 g, 0,565 mmol) y bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,030 g, 0,037 mmol) P.F.: 181-184°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,34 (s, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,57 (dt, $J = 8,4,5,5$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 11,5,2,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 10,2,8,9$ Hz, 1H), 6,36 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,65 (c, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,03 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,42 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H).

Ejemplo 19

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,022 g, 22%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9a a partir del intermedio 27 (0,100 g, 0,183 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), el intermedio 41 (0,070 g, 0,276 mmol), carbonato sódico (0,038 g, 0,366 mmol) y bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,030 g, 0,036 mmol). P.F.: 234-237°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,24 (s, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,4,5,5$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 11,4,1,9$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,17 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,08 (c, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,58 (quintet, $J = 3,9$ Hz, 1H), 4,05 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 2,09 (m, 2H), 1,99 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,91 (m, 2H).

Ejemplo 20

2-(1-(4-amino-3-(3-isopropil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-isopropil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,026 g, 13%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27(0,100 g, 0,183 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), el intermedio 46 (0,140 g, 0,276 mmol), carbonato sódico (0,038 g, 0,366 mmol) y

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,030 g, 0,036 mmol). P.F.: 249-252°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,2,1,2 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,48 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,50 (d, J = 7,1 Hz, 6H).

Ejemplo 21

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, 13%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,100 g, 0,183 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), el intermedio 48 (0,150 g, 0,276 mmol), carbonato sódico (0,038 g, 0,366 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,030 g, 0,036 mmol). P.F.: 280-283°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8,06 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 8,4,5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 12,6,1,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 4H), 7,07 (dt, J = 8,9,2,6 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 5,96 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,54 (m, 2H).

Ejemplo 22

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(2-hidroxietilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(2-hidroxietilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,018 g, 9%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 52 (0,167 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,549 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,054 mmol). P.F.: 154-157°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,06-6,96 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,62 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 3,92 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,09 (s, 1H), 1,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 23

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(isopropilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(isopropilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,065 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,250 g, 0,457 mmol), 1,2-dimetoxietano (4 ml), agua (1 ml), el intermedio 56 (0,192 g, 0,686 mmol), carbonato sódico (0,097 g, 0,915 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,074 g, 0,091 mmol). P.F.: 224-226°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8,04 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 8,4,5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28-7,21 (m, 4H), 7,06 (dt, J = 8,4,1,8 Hz, 1H), 6,91-6,82 (m, 3H), 5,95 (c, J = 6,7 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,72 (m, 1H), 1,86 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 24

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

2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,070 g, 28%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,250 g, 0,457 mmol), 1,2-dimetoxietano (4 ml), agua (1 ml), el intermedio 60 (0,182 g, 0,686 mmol), carbonato sódico (0,097 g, 0,915 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,074 g, 0,091 mmol). P.F.: 252-254°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): 8,06 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 8,5,5,7 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,09 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 5,95 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 2,85 (s, 6H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 25

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

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-

ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,055 g, 33%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **9** a partir del intermedio **27** (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio **61** (0,127 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,549 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,054 mmol). P.F.: 270-272°C. RMN ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,24 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,09-6,86(m,5H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,91 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,48 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 26

2-(1-(4-amino-3-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,032 g, 13%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **9** a partir del intermedio **27** (0,250 g, 0,457 mmol), 1,2-dimetoxietano (4 ml), agua (1 ml), 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,246 g, 0,686 mmol), carbonato sódico (0,097 g, 0,915 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,074 g, 0,091 mmol). P.F.: 236-238°C. RMN ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,2,1,6 Hz, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,06-6,95 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,01 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 27

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,080 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **9a** a partir del intermedio **27** (0,300 g, 0,549 mmol), 1,2-dimetoxietano (5 ml), agua (2,5 ml), el intermedio **63** (0,260 g, 0,604 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,09 mmol) y tetraquisfenilfosfina paladio(0) (0,032 g, 0,027 mmol). P.F.: 246-249°C. RMN ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 4H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,22 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,67 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 28

2-(1-(4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,040 g, 18%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de N,N-dimetil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,080 g, 0,49 mmol para la preparación véase J.Amer. Chem. Soc. 1956, 784-790), DMF (10 ml), carbonato de cesio (0,319 g, 0,546 mmol) y el intermedio **22** (0,179 g, 0,0490 mmol) P.F.: 200-202°C. RMN ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,86 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,02 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,36 (s, 6H), 1,93 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 29

2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde pálido (0,030 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,061 g, 0,455 mmol), DMF (1 ml), carbonato de cesio (0,148 g, 0,455 mmol) y el intermedio **33** (0,100 g, 0,0303 mmol). P.F.: 223-226°C. RMN ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,57 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,04 (dt, J = 8,2,0,9 Hz, 1H), 6,01 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 1,95 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 30

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

2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color verde pálido (0,040 g, 34%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,058 g, 0,432 mmol), DMF (1 ml),

carbonato de cesio (0,140 g, 0,432 mmol) y el intermedio **31** (0,100 g, 0,0288 mmol). P.F.: 242-245°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,26 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,25 (m, 3H), 7,07-7,00 (m, 3H), 6,01 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 1,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

5 Ejemplo 31

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

10 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,053 g, 33%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir del intermedio **39** (0,081 g, 0,273 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,075 g, 0,546 mmol) y el intermedio **31** (0,100 g, 0,0273 mmol) P.F.: 233-235°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 6,01 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 32

2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona

25 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,021 g, 33%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir del intermedio **39** (0,090 g, 0,303 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,084 g, 0,607 mmol) y el intermedio **33** (0,100 g, 0,0303 mmol) P.F.: 247-250°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,22 (s, 1H), 7,69-7,20 (m, 10H), 7,05 (dd, J = 9,5,8,5 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 72,9 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 33

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

35 2-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,025 g, 21%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,043 g, 0,288 mmol) para la preparación véase J.Org. Chem. 1956, 21, 1240-1256), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,079 g, 0,576 mmol) y el intermedio **22** (0,100 g, 0,0288 mmol). P.F.: 240-242°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,16 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 8,4,3,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,06-6,84 (m, 4H), 5,94 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 2,59 (s, 3H), 1,92 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 34

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

45 2-(1-(4-amino-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,038 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir del intermedio **66** (0,048 g, 0,288 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,079 g, 0,576 mmol) y el intermedio **22** (0,100 g, 0,0288 mmol) P.F.: 196-198°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,18 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,3,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05-6,78 (m, 4H), 5,94 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 2,95 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 1,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 7,6 Hz, 3H).

Ejemplo 35

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

55 2-(1-(4-amino-3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,035 g, 18%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,079 g, 0,432 mmol) para la preparación véase J.Amer.Chem.Soc. 2002, 124, 12118), DMF (3 ml), carbonato potásico (0,119 g, 0,864 mmol) y el intermedio **22** (0,150 g, 0,432 mmol) P.F.: 212-214°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,19 (s, 1H), 7,59 (dt, J = 8,5,5,4 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 4H), 5,93 (c, J = 7,5 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,20 (m, 1H), 1,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

Ejemplo 36

2-(1-(4-amino-3-(benzo[b]tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,070 g, 15%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 67 (0,294 g, 1,10 mmol), DMF (3 ml), carbonato de cesio (0,358 g, 1,10 mmol) y el intermedio 22 (0,300 g, 0,864 mmol). P.F.: 248-250°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,28 (s, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,0,3,0 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,06 (m, 4H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,73 (s, 2H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 37

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

2-(1-(4-amino-3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,040 g, 18%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 70 (0,114 g, 0,518 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,119 g, 0,864 mmol) y el intermedio 22 (0,150 g, 0,432 mmol). P.F.: 171-173°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,15 (s, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,6 Hz, 1H), 7,29-7,23 (m, 2H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,90 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,88 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,32 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,91 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 38

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

2-(1-(4-amino-3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,032 g, 14%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 73 (0,092 g, 0,518 mmol), DMF (2 ml), carbonato de cesio (0,119 g, 0,432 mmol) y el intermedio 22 (0,150 g, 0,432 mmol). P.F.: 169-171°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,14 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,87 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,86 (s, 6H), 1,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 39

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

2-(1-(4-amino-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,014 g, 10%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 76 (0,063 g, 0,288 mmol), DMF (1 ml), hidróxido de cesio (0,048 g, 0,288 mmol) y el intermedio 22 (0,100 g, 0,288 mmol). P.F.: 160-162°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,14 (s, 1H), 7,55 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,05 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 5,85 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 3,48 (t, J = 7,1 Hz, 4H), 1,90 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,73-1,61 (m, 6H).

Ejemplo 40

2-(1-(4-amino-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,028 g, 28%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,100 g, 0,183 mmol), 1,2-dimetoxietano (2 ml), agua (1 ml), 2-isopropoxi-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (0,072 g, 0,274 mmol), carbonato sódico (0,038 g, 0,366 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,029 g, 0,036 mmol). P.F.: 196-199°C. RMN ¹H RMN (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,45 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,87 (dd, J = 8,6,2,5 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,40 (quintet, J = 6,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,2 Hz, 6H).

Ejemplo 41

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

2-(1-(4-amino-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, 22%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir de 3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,078 g, 0,432 mmol) para la preparación véase J.Het.Chem,1990, 27, 775-783), DMF (2 ml), carbonato de cesio (0,140 g, 0,432 mmol) y el intermedio 22 (0,100 g, 0,228 mmol). P.F.: 102-105°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,19 (s, 1H), 7,61 (dt, J =

8,4,5,4 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,95 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 5,95 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,82 (s, 2H), 2,63 (s, 6H), 1,95 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ejemplo 42

4-metilbencenosulfonato de
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

4-metilbencenosulfonato de
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: Al ejemplo 6 (0,100 g, 0,174 mmol) en isopropanol (4 ml), se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,037 g, 0,192 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se co-distiló con éter de pet. y se secó. Al residuo se le añadió agua (3 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con éter de pet. y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,102 g, 78%). P.F.: 153-156°C. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,64 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 11,2,2,0$ Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,15 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 3H), 6,87 (m, 1H), 6,07 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 4,67 (quintet, $J = 6,1$ Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,43 (d, $J = 6,1$ Hz, 6H).

Ejemplo 43

4-metilbencenosulfonato de
2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

4-metilbencenosulfonato de
2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 84%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 43 a partir del ejemplo 9 (0,10 g, 0,200 mmol), isopropanol (4 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,042 g, 0,220 mmol). P.F.: 172-175°C. δ RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 10,15 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,78 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,73 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,61 (dt, $J = 8,2,3,0$ Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,27 (m, 1H), 7,11-6,88 (m, 7H), 6,08 (c, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,04 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 44

2-(1-(4-amino-3-(4-(1-benzhidrilazetidín-3-iloxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-(1-benzhidrilazetidín-3-iloxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,035 g, 13%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 81 (0,252 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 211-214°C. δ RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 7,59 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,44 (m, 5H), 7,29-7,18 (m, 9H), 7,05 (m, 3H), 6,90 (m, 1H), 6,86 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,04 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,91 (quintet, $J = 4,7$ Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 1,97 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 45

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,043 g, 19%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), ácido 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenilborónico (0,122 g, 0,550 mmol para la preparación véase J. Med. Chem. 2010, 53, 8421-8439), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 247-249°C. Masa: 598,0 (M^+)

Ejemplo 46

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(oxetan-3-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,040 g, 18%) usando un

procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 83 (0,162 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 235-237°C. Masa: 586,2,0 (M⁺+1).

Ejemplo 47

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

2-(1-(4-amino-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,040 g, 10%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 79 (0,211 g, 1,03 mmol), DMF (4 ml), carbonato de cesio (0,281 g, 0,864 mmol) y el intermedio 22 (0,300 g, 0,0864 mmol). P.F.: 203-205°C. Masa: 489,1 (M⁺+1).

Ejemplo 48

N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida

N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,047 g, 22%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,0 ml), ácido 4-isobutiramidofenilborónico (0,114 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 154-157°C. Masa: 581,1 (M⁺+1).

Ejemplo 49

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

2-(1-(4-amino-3-(4-isobutilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,061 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,0 ml), ácido 4-isobutilfenilborónico (0,098 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 221-223°C. Masa: 552,3 (M⁺+1).

Ejemplo 50

2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,038 g, 31%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 84 (0,060 g, 0,211 mmol), DMF (2 ml), carbonato sódico (0,059 g, 0,423 mmol) y el intermedio 22 (0,116 g, 0,317 mmol). P.F.: 185-188°C. Masa: 568,0 (M⁺+1).

Ejemplo 51

2-(1-(4-amino-3-(4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,035 g, 17%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,0 ml), ácido 4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)fenilborónico (0,113 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 228-230°C. Masa: 579,1 (M⁺+1).

Ejemplo 52

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metilbencenos

ulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,060 g, 28%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,5 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(N-metilsulfamoil)fenilborónico (0,118 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,077 g, 0,732 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 175-178°C. Masa: 589,1 (M⁺+1).

Ejemplo 53

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluoro-N-isopropilbenzamida

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluoro-N-isopropilbenzamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,063 g, 29%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,5 ml), agua (1,5 ml), ácido 3-fluoro-4-(isopropilcarbamoil)fenilborónico (0,123 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,077 g, 0,732 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 254-257°C. Masa: 599,1 (M⁺+1).

Ejemplo 54

2-(1-(4-amino-3-(4-(5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-(5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,068 g, 41%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilborónico (0,097 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 199-201°C. Masa: 609,0 (M⁺).

Ejemplo 55

N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)metanosulfonamida

N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencil)metanosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,055 g, 33%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(metilsulfonamidometil)fenilborónico (0,094 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 252-255°C. Masa: 603,0 (M⁺+1).

Ejemplo 56

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,075 g, 44%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(N-isopropilsulfamoil)fenilborónico (0,100 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 211-214°C. Masa: 616,9 (M⁺).

Ejemplo 57

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopropilbencenosulfonamida

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopropilbencenosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,043 g, 26%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(N-ciclopropilsulfamoil)fenilborónico (0,099 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 225-228°C. Masa: 614,8 (M⁺).

Ejemplo 58**2-(1-(4-amino-3-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-amino-3-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,025 g, 12%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 85 (0,146 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 230-232°C. Masa: 556,0 (M⁺ +1).

Ejemplo 59**(R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

(R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,015 g, 10%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 86 (0,080 g, 0,254 mmol), el intermedio 23b (0,077 g, 0,254 mmol), tris(4-metoxifenil)fosfina (0,134 g, 0,381 mmol), THF (2 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,07 ml, 0,381 mmol). P.F.: 242-245°C. Exceso enantiomérico: 96,21%. Masa: 599,1 (M⁺ +1).

Ejemplo 60**4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencenosulfonamida**

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencenosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,060 g, 38%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-sulfamoilfenilborónico (0,083 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 232-235°C. Masa: 575,3 (M⁺+1).

Ejemplo 61**4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo**

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,070 g, 46%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 5-(metoxicarbonil)tiofen-3-ilborónico (0,076 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 227-230°C. Masa: 560,2 (M⁺ +1).

Ejemplo 62**2-(1-(4-amino-3-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-amino-3-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,045 g, 32%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 5-metiltiofen-2-ilborónico (0,092 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 223-226°C. Masa: 516,1 (M⁺ +1).

Ejemplo 63**2-(1-(4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-amino-3-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, 20%) usando un procedimiento

que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-ilborónico (0,100 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 303-306°C. Masa: 536,4 (M⁺ +1).

Ejemplo 64

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo

4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-fluorobenzoato de metilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,017 g, 8%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,0 ml), ácido 2-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenilborónico (0,109 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,060 g, 0,073 mmol). P.F.: 258-260°C. Masa: 572,4 (M⁺ +1).

Ejemplo 65

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 93 (0,190 g, 0,639 mmol), se le añadieron terc-butanol (2 ml) N,N-diisopropiletilamina (0,23 ml, 1,32 mmol) y 6-cloropurina (0,079 g, 0,511 mmol) y se calentaron a reflujo durante 48 h. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol : acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, rendimiento del 140%). P.F.: 210-212°C. RMN ¹H (δ ppm, DMSO-d₆, 400 MHz): δ 12,83 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,20-7,14 (m, 6H), 6,69 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 5,57 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 1,89 (m, 2H), 0,78 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 66

2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio 27 (0,200 g, 0,364 mmol) en THF (4 ml) se le añadió alcohol propargílico (0,025 ml, 0,437 mmol) y se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadieron yoduro de cobre (I) (7 mg, 0,036 mmol), tetraquisfenilfosfina paladio (0,042 g, 0,036 mmol) y diisopropilamina (0,23 ml, 1,82 mmol) y se desgasificó de nuevo durante 10 min y se calentó a reflujo. Después de 4 h, la mezcla de reacción se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo, se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con acetato de etilo : éter de pet. para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, rendimiento del 29%). P.F.: 220-222°C. Masa: 474,3 (M⁺+1).

Ejemplo 67

bencenosulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona 4-metilo

4-metilbencenosulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: Al ejemplo 7 (0,100 g, 0,174 mmol) en isopropanol (4 ml), se le añadió ácido p-toluenosulfónico (0,037 g, 0,192 mmol) y se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró, se co-distiló con éter de pet. y se secó. Al residuo se le añadió agua (3 ml) y se agitó durante 30 min. El sólido se filtró, se lavó con éter de pet. y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,110 g, 82%). P.F.: 152-155°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,15 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,64 (dt, J = 8,4, 5,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 11,3, 2,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 3H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,16 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08-6,97 (m, 3H), 6,88 (m, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,687 (quintet, J = 6,0 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 68

(+)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(+)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,090 g, 43%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (0,235 g, 0,494 mmol), el intermedio 23b (0,150 g,

0,494 mmol), trifenilfosfina (0,194 g, 0,741 mmol), THF (8 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,15 ml, 0,749 mmol), seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (1,8 ml) y diclorometano (5 ml). P.F.: 194-197°C. Exceso enantiomérico: 99,62%. $[\alpha]^{25}_D$ 142,00 (c = 1, CHCl₃). Masa: 420,1 (M⁺ +1).

5 Ejemplo 69

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,081 g, 39%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (0,235 g, 0,494 mmol), el intermedio **23** (0,150 g, 0,494 mmol), trifenilfosfina (0,194 g, 0,741 mmol), THF (8 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,15 ml, 0,749 mmol), seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (1,3 ml) y diclorometano (8 ml). P.F.: 247-249°C. Masa: 420,1 (M⁺ +1).

15 Ejemplo 70

(R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,022 g, 11%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio **86** (0,100 g, 0,329 mmol), el intermedio **23a** (0,100 g, 0,329 mmol), tris(4-metoxifenil)fosfina (0,174 g, 0,494 mmol), THF (2 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,1 ml, 0,494 mmol). P.F.: 243-246°C. Exceso enantiomérico: 85,4%. Masa: 599,4 (M⁺ +1).

Ejemplo 71

30 2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,070 g, 46%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio **27** (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-metoxi-3,5-dimetilfenilborónico (0,074 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 232-235°C. Masa: 554,0 (M⁺ +1).

40 Ejemplo 72

2-(1-(4-amino-3-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,062 g, 42%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio **27** (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(metoximetil)fenilborónico (0,068 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 204-207°C. Masa: 540,3 (M⁺ +1).

50 Ejemplo 73

2-(1-(4-amino-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,052 g, 36%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio **27** (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido imidazo[1,2-a]piridin-6-ilborónico (0,066 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 317-320°C. Masa: 536,3 (M⁺ +1).

Ejemplo 74

65 (5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-2-il)metilcarbamato de terc-butilo

(5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-2-il)metilcarbamato de terc-butilo: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,100 g, 63%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 5-((terc-butoxicarbonilamino)metil)furan-2-ilborónico (0,099 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 163-166°C. Masa: 615,7 (M⁺ +1).

Ejemplo 75

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

2-(1-(4-amino-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, 39%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), 2,4-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiazol (0,098 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 252-255°C. Masa: 531,3 (M⁺ +1).

Ejemplo 76

2-(1-(4-amino-3-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,047 g, 29%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)morfolina (0,127 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 193-196°C. Masa: 601,6 (M⁺ +1).

Ejemplo 77

2-(1-(4-amino-3-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,071 g, 44%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenilborónico (0,091 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 202-205°C. Masa: 595,6 (M⁺ +1).

Ejemplo 78

(-)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(-)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,075 g, 36%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (0,235 g, 0,494 mmol), el intermedio 23a (0,150 g, 0,494 mmol), trifenilfosfina (0,194 g, 0,741 mmol), THF (8 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,15 ml, 0,749 mmol), seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (0,50 ml) y diclorometano (6 ml). P.F.: 205-208°C. Exceso enantiomérico: 100%. [α]_D²⁵ -180,47 (c = 1, CHCl₃). Masa: 420,5 (M⁺ +1).

Ejemplo 79

2-(1-(4-amino-3-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,039 g, 26%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), 1,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (0,112 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 220-224°C. Masa: 564,0 (M⁺ +1).

Ejemplo 80**2-(1-(4-amino-3-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,060 g, 40%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), 2,3-dimetil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2H-indazol (0,112 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 232-235°C. Masa: 563,8 (M⁺).

Ejemplo 81**N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)isobutiramida**

N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)isobutiramida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,061 g, 37%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 95 (0,125 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 249-252°C. Masa: 598,8 (M⁺).

Ejemplo 82**N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida**

N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, 19%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,274 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 97 (0,114 g, 0,411 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,55 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 220-223°C. Masa: 571,198,8 (M⁺+1).

Ejemplo 83**2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,050 g, 13%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 99 (0,200 g, 0,630 mmol), el intermedio 23 (0,229 g, 0,756 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,288 g, 0,819 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,18 ml, 0,945 mmol). P.F.: 122-124°C. Masa: 600,2 (M⁺ +1).

Ejemplo 84**5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,038 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 101 (0,150 g, 0,267 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 12 (0,110 g, 0,401 mmol), carbonato sódico (0,057 g, 0,535 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,053 mmol). P.F.: 193-196°C. Masa: 586,3 (M⁺ +1).

Ejemplo 85**5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-crome

n-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 46%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 104 (0,150 g, 0,402 mmol), el intermedio 23 (0,146 g, 0,483 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,184 g, 0,523 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,12 ml, 0,604 mmol). P.F.: 116-119°C. Masa: 641,8 (M⁺+1).

Ejemplo 86

N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida

N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,030 g, 18%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 105 (0,150 g, 0,243 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 95 (0,111 g, 0,365 mmol), carbonato sódico (0,051 g, 0,487 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,040 g, 0,048 mmol). P.F.: 165-167°C. Masa: 669,2 (M⁺+1).

Ejemplo 87

N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida

N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida : El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, 31%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 106 (0,150 g, 0,243 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 95 (0,111 g, 0,365 mmol), carbonato sódico (0,051 g, 0,487 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,040 g, 0,048 mmol). P.F.: 168-170°C. Masa: 669,2 (M⁺+1).

Ejemplo 88

Sulfato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

sulfato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 68%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 67 a partir del ejemplo 6a (0,150 g, 0,262 mmol), isopropanol (6 ml), ácido sulfúrico (0,028 g, 0,288 mmol). P.F.: 205-207°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,12 (s, 1H), 7,64 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 11,2,2,0 Hz, 1H), 7,29 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,97 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,07 (c, J = 6,9 Hz, 1H), 4,68 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 6H).

Ejemplo 89

bencenosulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

bencenosulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 62%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 67 a partir del ejemplo 6a (0,150 g, 0,262 mmol), isopropanol (6 ml), ácido bencenosulfónico (0,045 g, 0,288 mmol). P.F.: 172-174°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,14 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 6,8,1,7 Hz, 2H), 7,64 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,42-7,28 (m, 7H), 7,16 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (m, 3H), 6,87 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 4,68 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 2,02 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 90

canforsulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

canforsulfonato de

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 57%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **67** a partir del ejemplo **6a** (0,150 g, 0,262 mmol), isopropanol (6 ml), ácido canforsulfónico (0,066 g, 0,288 mmol). P.F.: 190-193°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,64 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 11,2,2,1 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,16 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (m, 3H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,68 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 3,36 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,09 (m, 2H), 2,02 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,93-1,83 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 6H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (s, 3H).

Ejemplo 91

2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,120 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **9** a partir del intermedio **107** (0,400 g, 0,708 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), ácido 1-boc-pirazol-4-borónico (0,220 g, 1,06 mmol), carbonato sódico (0,220 g, 2,12 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,115 g, 0,141 mmol). P.F.: 135-138°C. Masa: 552,0 (M⁺+1).

Ejemplo 92

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,045 g, 27%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **9** a partir del intermedio **108** (0,150 g, 0,285 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio **61** (0,130 g, 0,427 mmol), carbonato sódico (0,060 g, 0,570 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,046 g, 0,057 mmol). P.F.: 256-258°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,23 (m, 6H), 7,09 (m, 2H), 6,09 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,91 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 1,98 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 93

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

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,040 g, 24%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **9** a partir del intermedio **34** (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3,0 ml), agua (1,5 ml), el intermedio **61** (0,127 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,550 mmol) y [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,045 g, 0,055 mmol). P.F.: 240-242°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,3,5,5 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,28 (m, 3H), 7,09-6,99 (m, 4H), 6,06 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 2H), 3,91 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,18 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 94

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,033 g, 10%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **7** a partir del intermedio **13** (0,199 g, 0,692 mmol), el intermedio **113** (0,175 g, 0,577 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,305 g, 0,865 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,17 ml, 0,865 mmol). P.F.: 192-194°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,58 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5,2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,04 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,65 (quintet, J = 6,2 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 68,2% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 10,43 min).

Ejemplo 95

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,071 g, 18%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 13 (0,277 g, 0,791 mmol), el intermedio 114 (0,200 g, 0,659 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,348 g, 0,989 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,989 mmol). P.F.: 209-212°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,4,2,0 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,3,1,0 Hz, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (m, 3H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,66 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 66% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 15,96 min.).

Ejemplo 96

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo de color amarillo pálido (0,018 g, 5%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 39 (0,204 g, 0,692 mmol), el intermedio 113 (0,175 g, 0,577 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,305 g, 0,865 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,17 ml, 0,865 mmol). P.F.: 246-248°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,28 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Exceso enantiomérico: 38,4% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 10,34 min.).

Ejemplo 97

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,045 g, 12%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 39 (0,233 g, 0,791 mmol), el intermedio 114 (0,200 g, 0,659 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,348 g, 0,989 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,989 mmol). P.F.: 242-244°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,29 (s, 1H), 7,61 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,08 (m, 3H), 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Exceso enantiomérico: 46,8% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 18,36 min.).

Ejemplo 98

2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,085 g, 31%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 117 (0,150 g, 0,438 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,073 g, 0,525 mmol) y el intermedio 22 (0,224 g, 0,613 mmol). P.F.: 208-210°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,34-7,28 (m, 4H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,91 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,16 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 2,92 (s, 6H), 1,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 99

5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,075 g, 27%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio 118 (0,150 g, 0,456 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,075 g, 0,540 mmol) y el intermedio 22 (0,237 g, 0,630 mmol). P.F.: 238-240°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,30 (s, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 4H), 7,06-6,98 (m, 4H), 6,89 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,04 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,32 (c, J = 4,8 Hz, 1H), 3,92 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,19 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,09 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 100

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,050 g, 14%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 13 (0,212 g, 0,738 mmol), el intermedio 115 (0,175 g, 0,615 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,325 g, 0,923 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,18 ml, 0,923 mmol). P.F.: 205-208°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5,2,0 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,65 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,1 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 81% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 10,12 min).

Ejemplo 101**(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,067 g, 19%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 13 (0,212 g, 0,738 mmol), el intermedio 116 (0,175 g, 0,615 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,325 g, 0,923 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,18 ml, 0,923 mmol). P.F.: 185-188°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,23 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5,2,0 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 4H), 7,23 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,04 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,64 (quintet, J = 6,0 Hz, 1H), 1,98 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 73,5% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 13,20 min.).

Ejemplo 102**(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,069 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 39 (0,218 g, 0,738 mmol), el intermedio 115 (0,175 g, 0,615 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,325 g, 0,923 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,18 ml, 0,923 mmol). P.F.: 247-250°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,24 (m, 3H), 7,05 (t, J = 10,1 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H). Exceso enantiomérico: 64,7% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 9,78 min.).

Ejemplo 103**(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,033 g, 6%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 39 (0,218 g, 0,738 mmol), el intermedio 116 (0,175 g, 0,615 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,325 g, 0,923 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,18 ml, 0,923 mmol). P.F.: 217-220°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,26 (s, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,35 (m, 3H), 7,26 (m, 3H), 7,05 (t, J = 9,7 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Exceso enantiomérico: 47,4% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 14,01 min.).

Ejemplo 104**(+)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

(+)-

5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,212 g, 54%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 119 (0,218 g, 0,725 mmol), el

intermedio **23b** (0,200 g, 0,659 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,348 g, 0,980 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,989 mmol). P.F.: 199-202°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 11,5,2,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,90 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 6,04 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,31 (c, J = 4,9 Hz, 1H), 4,66 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,1 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 96,5% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 8,91 min.), [J]²⁵_D 181,67 (c = 1, CHCl₃).

Ejemplo 105

(-)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(-)-

5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,201 g, 52%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **7** a partir del intermedio **119** (0,218 g, 0,725 mmol), el intermedio **23a** (0,200 g, 0,659 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,348 g, 0,980 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,19 ml, 0,989 mmol). P.F.: 216-218°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,30 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 11,5,2,1 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (m, 3H), 6,90 (t, J = 9,8 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,30 (c, J = 4,7 Hz, 1H), 4,99 (quintet, J = 6,2 Hz, 1H), 3,09 (d, J = 4,9 Hz, 3H), 1,97 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 88,4% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 1,22 min.) [J]²⁵_D 172,64 (c = 1, CHCl₃).

Ejemplo 106

2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,180 g, 63%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 2-fluoro-9H-purin-6-amina (0,100 g, 0,653 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,108 g, 0,783 mmol) y el intermedio **22** (0,330 g, 0,914 mmol). P.F.: 255-258°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,42 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,53 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,28-7,13 (m, 4H), 5,52 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Masa: 437,7 (M⁺).

Ejemplo 107

2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,120 g, 42%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 2-fluoro-9H-purin-6-amina (0,100 g, 0,653 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,108 g, 0,783 mmol) y el intermedio **31** (0,330 g, 0,914 mmol). P.F.: 272-275°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,41 (s, 1H), 7,83 (m, 3H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,35-7,22 (m, 5H), 5,49 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 108

5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona

5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,090 g, 47%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 4-(9H-purin-6-il)morfolina (0,080 g, 0,389 mmol) para la preparación véase Tetrahedron, 2007, 63, 5323-5328, DMF (1,5 ml), carbonato potásico (0,064 g, 0,467 mmol) y el intermedio **31** (0,185 g, 0,506 mmol). P.F.: 186-189°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,26 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,04 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 5,89 (c, J = 7,3 Hz, 1H), 4,29 s a, 4H), 3,84 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,90 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 109

5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona

5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,012 g, 8%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo **6** a partir de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purina (0,060 g, 0,274 mmol), DMF (1,5 ml), carbonato potásico (0,046 g, 0,329 mmol) y el intermedio **31** (0,130 g, 0,357 mmol). P.F.: 157-160°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃,

400 MHz): 8,25 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,07 (dt, $J = 9,0,7$ Hz, 1H), 5,90 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 4,31 (s, 4H), 2,54 (s, 4H), 2,34 (s, 3H), 1,89 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 110

2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,045 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir de N,N-dimetil-9H-purin-6-amina (0,080 g, 0,490 mmol para la preparación véase J. Het. Chem. 1983, 20, 295-199), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,081 g, 0,588 mmol) y el intermedio 22 (0,250 g, 0,686 mmol). P.F.: 166-169°C. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,26 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,61 (dt, $J = 8,5,5,5$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 7,9,5,9$ Hz, 1H), 7,22 (m, 4H), 7,07 (dt, $J = 8,3,0,8$ Hz, 1H), 5,87 (c, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,52 (s, 6H), 1,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ejemplo 111

2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-(metilamino)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,020 g, 9%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir de N-metil-9H-purin-6-amina (0,080 g, 0,534 mmol para la preparación véase Bull. Soc. Jpn. 1986, 62, 3155-3160), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,087 g, 0,641 mmol) y el intermedio 22 (0,273 g, 0,748 mmol). P.F.: 207-209°C. Masa: 433,9 (M^+).

Ejemplo 112

5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona

5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 106 (0,200 g, 0,325 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), 3-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-1-carboxilato de terc-butilo (0,174 g, 0,487 mmol), carbonato sódico (0,103 g, 0,975 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,053 g, 0,065 mmol) P.F.: 183-186°C. Masa: 619,8 ($\text{M}^+ + 1$).

Ejemplo 113

2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,018 g, 10%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 123 (0,134 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,550 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II). CH_2Cl_2 (0,044 g, 0,055 mmol) P.F.: 250-253°C. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,05-6,99 (m, 4H), 6,06 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,92 (t, $J = 4,5$ Hz, 4H), 3,14 (t, $J = 4,6$ Hz, 4H), 1,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Ejemplo 114

(+)

2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(+)-

2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,083 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 84 (0,150 g, 0,529 mmol), el intermedio 23b (0,145 g, 0,481 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,254 g, 0,721 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 ml, 0,721 mmol). P.F.: 217-220°C. RMN ^1H (δ ppm, CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,61 (dt, $J = 8,4,5,4$ Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,05-6,97 (m, 4H), 6,92 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,07 (c, $J = 7,1$ Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,63 (quintet, $J = 6,0$ Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 100% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 9,36 min.) [J^{25}_D 176,04 ($c = 1$, CHCl_3).

Ejemplo 115

(-)

2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(-)-2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,066 g, 28%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio **84** (0,128 g, 0,453 mmol), el intermedio **23a** (0,125 g, 0,412 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,217 g, 0,618 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,12 ml, 0,618 mmol). P.F.: 221-224°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,22 (s, 1H), 7,61 (dt, J = 8,4,5,5 Hz, 1H), 7,43 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 4H), 6,92 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,05 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,62 (quintet, J = 6,0 Hz, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 99,6% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 11,43 min.) [J²⁵_D -183,59 (c = 1, CHCl₃).

Ejemplo 116**(S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

(S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,044 g, 12%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7a a partir del intermedio **104** (0,243 g, 0,652 mmol), el intermedio **23a** (0,180 g, 0,593 mmol), tris-4-metoxitrietilfosfina (0,272 g, 0,771 mmol), THF (3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,17 ml, 0,890 mmol). P.F.: 136-138°C. Masa: 642,0 (M⁺). Exceso enantiomérico: 91,6% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 10,27 min.).

Ejemplo 117**2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,039 g, 24%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio **27** (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio **125** (0,107 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,088 g, 0,825 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,055 mmol). P.F.: 207-210°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,24 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,3,5,3 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,4,2,2 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,06 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,66 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,0 Hz, 6H).

Ejemplo 118**2-(1-(4-amino-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-amino-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,017 g, 11%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio **27** (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio **127** (0,107 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,088 g, 0,825 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,055 mmol). P.F.: 215-217°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,26 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 7,63 (m, 2H), 7,30 (m, 2H), 7,06 (m, 3H), 6,94 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,10 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 119**5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona**

5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (0,060 g, 31%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir de 4-(9H-purin-6-il)morfolina (0,080 g, 0,389 mmol para la preparación véase J. Med. Chem. 2010, 53, 8421-8439), DMF (1,5 ml), carbonato potásico (0,064 g, 0,467 mmol) y el intermedio **22** (0,185 g, 0,506 mmol). P.F.: 239-241°C. Masa: 490,1 (M⁺+1).

Ejemplo 120**2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-5-morfolino-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)-5-morfolino-4H-cromen-4-ona: A una solución del ejemplo 6 (0,100 g, 0,174 mmol) en dioxano (1 ml), se le añadió morfolina (0,015 g, 0,174 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, el producto precipitado se filtró, se lavó con agua, éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,090 g, 80%). P.F.: 227-229°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,23 (s, 1H), 7,54 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,98 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,64 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 3,90 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 3,07 (t, J = 4,2 Hz, 4H), 1,96 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Masa: 638,8 (M⁺).

Ejemplo 121**2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-morfolino-3-fenil-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-morfolino-3-fenil-4H-cromen-4-ona: A una solución del ejemplo 13 (0,040 g, 0,072 mmol) en dioxano (1 ml), se le añadió morfolina (0,007 g, 0,072 mmol) y se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua, el producto precipitado se filtró, se lavó con agua, éter de petróleo y se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,030 g, 67%). P.F.: 211-214°C. Masa: 621,2 (M⁺+1).

Ejemplo 122**6-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindolin-1-ona**

6-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindolin-1-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,045 g, 30%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 128 (0,106 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,550 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,055 mmol). P.F.: 242-245°C. Masa: 551,0 (M⁺+1).

Ejemplo 123**5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindolin-1-ona**

5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindolin-1-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,052 g, 35%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 129 (0,106 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,058 g, 0,550 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,055 mmol). P.F.: 293-296°C. Masa: 550,7 (M⁺).

Ejemplo 124**2-(1-(3-(4-acetil-3-fluorofenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona**

2-(1-(3-(4-acetil-3-fluorofenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,045 g, 29%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,150 g, 0,275 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 130 (0,106 g, 0,412 mmol), carbonato sódico (0,087 g, 0,825 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,044 g, 0,055 mmol). P.F.: 237-239°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,29 (s, 1H), 8,08 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,32 (m, 2H), 7,07 (m, 3H), 6,92 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,09 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 2,71 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 2,01 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 125**5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona**

5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,052 g, 9%) usando un procedimiento que es similar al descrito

para el ejemplo 6 a partir de 6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purina (0,240 g, 1,09 mmol para la preparación véase Tetrahedron, 2007, 63, 5323-5328.), DMF (4,8 ml), carbonato potásico (0,182 g, 1,31 mmol) y el intermedio 22 (0,522 g, 1,429 mmol). P.F.: 199-201°C. Masa: 502,8 (M⁺).

5 Ejemplo 126

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

10 (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,036 g, 12%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 131 (0,196 g, 0,592 mmol), el intermedio 23b (0,150 g, 0,494 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,261 g, 0,741 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,13 ml, 0,741 mmol). P.F.: 256-258°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): δ 8,24 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,62 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,2,2,0 Hz, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,91 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,08 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,92 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,14 (d, J = 4,5 Hz, 4H), 1,99 (d, J = 7,2 Hz, 3H). Exceso enantiomérico: 98,8% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 15,07 min.).

20 Ejemplo 127

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

25 (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,085 g, 28%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 131 (0,196 g, 0,592 mmol), el intermedio 23a (0,150 g, 0,494 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,261 g, 0,741 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,13 ml, 0,741 mmol). P.F.: 260-262°C. Masa: 616,9 (M⁺+1).

30 Exceso enantiomérico: 96% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 22,42 min.).

Ejemplo 128

35 N-(3-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanosulfonamida

N-(3-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanosulfonamida: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,050 g, 23%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio 27 (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), el intermedio 132 (0,163 g, 0,549 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,059 g, 0,073 mmol). P.F.: 259-261°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 9,90 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dt, J = 6,6,1,0 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,36-7,24 (m, 4H), 7,07 (dt, J = 8,5,2,5 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,99 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,88 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

45 Ejemplo 129

(S)/(R)- 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

50 (S)/(R)-2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,020 g, 9%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de N,N-dimetil-9H-purin-6-amina (0,088 g, 0,543 mmol), el intermedio 23b (0,150 g, 0,494 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,261 g, 0,741 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 ml, 0,741 mmol). P.F.: 187-189°C. Masa: 448,0 (M⁺+1).

55 Exceso enantiomérico: 100% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 11,76 min.).

Ejemplo 130

60 (S)/(R)- 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,016 g, 7%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de N,N-dimetil-9H-purin-6-amina (0,088 g, 0,543 mmol), el intermedio 23a (0,150 g, 0,494 mmol), tris-4-metoxitriphenilfosfina (0,261 g, 0,741 mmol), THF (4 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,14 ml, 0,741 mmol). P.F.: 198-200°C. Masa: 447,7 (M⁺). Exceso enantiomérico: 94,8% según se determinó por HPLC en una

columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución tardío (tiempo de retención = 19,68 min.).

Ejemplo 131

5 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,095 g, 33%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (0,396 g, 0,831 mmol), el intermedio **135** (0,210 g, 0,692 mmol), trifenilfosfina (0,272 g, 1,03 mmol), THF (6 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,20 ml, 1,038 mmol) seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (0,6 ml) y diclorometano (3 ml). P.F.: 203-205°C. Masa: 419,7 (M⁺).

Ejemplo 132

15 2-(1-(4-amino-3-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,026 g, 12%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 9 a partir del intermedio **27** (0,200 g, 0,366 mmol), 1,2-dimetoxietano (3 ml), agua (1,5 ml), ácido 4-etoxi-3-(trifluorometil)fenilborónico (0,128 g, 0,550 mmol), carbonato sódico (0,116 g, 1,10 mmol) y bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloro paladio (II).CH₂Cl₂ (0,059 g, 0,073 mmol). P.F.: 225-227°C. Masa: 608,1 (M⁺+1).

Ejemplo 133

25 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,062 g, 36%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 6 a partir del intermedio **13** (0,080 g, 0,293 mmol), DMF (2 ml), carbonato potásico (0,081 g, 0,587 mmol) y el intermedio **137** (0,130 g, 0,440 mmol). P.F.: 241-243°C. RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,25 (s, 1H), 7,63 (dt, J = 8,4,5,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,5,2,0 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,14 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,06 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 9,0,6,6 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,66 (quintet, J = 6,2 Hz, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 134

40 (S)/(R)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,055 g, 25%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio **140** (0,245 g, 0,494 mmol), el intermedio **23b** (0,150 g, 0,494 mmol), trifenilfosfina (0,194 g, 0,741 mmol), THF (7 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,16 ml, 0,741 mmol) seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (0,6 ml) y diclorometano (8 ml). P.F.: 186-189°C. Masa: 449,8 (M⁺).

Ejemplo 135

50 (S)/(R)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo pálido (0,056 g, 34%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio **140** (0,179 g, 0,362 mmol), el intermedio **23a** (0,110 g, 0,494 mmol), trifenilfosfina (0,142 g, 0,544 mmol), THF (7 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,11 ml, 0,544 mmol), seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (0,6 ml) y diclorometano (7 ml). P.F.: 219-222°C. Masa: 449,8 (M⁺).

Ejemplo 136

60 (S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona: A una solución del intermedio **143** (0,22 g, 0,730 mmol), se le añadieron terc-butanol (1,5 ml) N,N-diisopropiletilamina (0,25 ml, 1,46 mmol) y 6-cloro-2-fluoro-9H-purina (0,102 g, 0,663 mmol) y se calentaron a reflujo durante 248 h. La mezcla de reacción se concentró, se inactivó con agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato sódico y se concentró.

El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna con metanol : acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (0,042 g, rendimiento del 13%). P.F.: 183-186°C. Masa: 437,9 (M⁺). Exceso enantiomérico: 33% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 7,21 min.).

Ejemplo 137

(S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona

(S)/(R)-22-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,030 g, 15%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir del intermedio 13 (0,122 g, 0,425 mmol), el intermedio 149 (0,100 g, 0,354 mmol), trifenilfosfina (0,140 g, 0,531 mmol), THF (1 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,10 ml, 0,531 mmol). P.F.: 208-210°C. Masa: 549,7 (M⁺). RMN ¹H (δ ppm, CDCl₃, 400 MHz): 8,20 (s, 1H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,4,2,0 Hz, 1H), 7,34 (m, 5H), 7,20-7,10(m, 4H), 6,09 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 4,67 (quintet, J = 6,1 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,99 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 6,0 Hz, 6H). Exceso enantiomérico: 99,34% según se determinó por HPLC en una columna chiralpak AD-H, enriquecida en el isómero de elución rápido (tiempo de retención = 8,77 min).

Ejemplo 138

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona

2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona: El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino (0,025 g, 20%) usando un procedimiento que es similar al descrito para el ejemplo 7 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de terc-butilo (0,173 g, 0,362 mmol), el intermedio 153 (0,090 g, 0,301 mmol), trifenilfosfina (0,119 g, 0,451 mmol), THF (2,3 ml) y azodicarboxilato de diisopropilo (0,10 ml, 0,451 mmol), seguido de la escisión del intermedio con ácido trifluoroacético (0,4 ml) y diclorometano (2 ml). P.F.: 275-277°C. Masa: 416,0 (M⁺).

ENSAYO BIOLÓGICO

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.

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 fosfoinositidos 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 (MgCl₂ 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.

Tabla 2

Ejemplo	% de inhibición (PI3Kα)		% de inhibición (PI3Kβ)		% de inhibición (PI3Kγ)		% de inhibición (PI3Kδ)	
	1 uM	CI50 (nM)	1 uM	CI50 (nM)	300 nM	CI50 (nM)	300 nM	CI50 (nM)
1.	C	-	C	-	-	-	B	-
2.	D	-	D	-	-	-	B	-
3.	C	-	D	-	B	+++	B	++++
4.	-	-	-	-	-	-	-	-

ES 2 710 874 T3

5.	C	>10000	D	++	-	-	B	-
6.	D	>10000	C	-	A	++++	A	+++++
7.	C	-	B	-	-	+++++	-	+++++
8.	D	-	B	++	-	+++++	-	+++++
9.	C	-	C	-	A	++++	A	+++++
9a	D	-	C	-	-	+++++	-	+++++
9b	D	-	C	-	-	++	-	++
10.	C	-	D	-	A	+++	C	-
11.	B	-	B	-	C	-	B	-
12.	D	-	C	-	A	+++	C	-
13.	D	-	D	-	B	-	A	+++++
14.	C	-	D	-	A	++++	A	++++
15.	-	-	-	-	D	-	D	-
16.	C	-	D	-	D	-	A	++++
17.	D	-	C	-	C	-	A	-
18.	D	-	D	-	B	-	A	++++
19.	C	-	C	-	A	-	B	-
20.	D	-	C	-	D	-	A	++++
21.	-	-	-	-	D	-	C	-
22.	C	-	D	-	C	-	A	-
23.	D	-	C	-	A	+++++	A	++++
24.	D	-	B	-	C	-	-	-
25.	D	-	C	-	A	+++++	-	-
26.	D	-	C	-	A	++++	-	-
27.	D	-	C	-	B		C	-
28.	D	-	C	-	B		B	-
29.	D	-	C	-	B		C	-
30.	C	-	D	-	D		C	-
31.	C	-	C	-	B		B	-
32.	D	-	B	-	B		D	-
33.	D	-	C	-	B		B	-
34.	D	-	C	-	B		B	-
35.	-	-	-	-	C		D	
36.	D	-	B	-	A		C	-
37.	D	-	C	-	B		D	-
38.	C	-	C	-	D		B	-
39.	C	-	B	-	D		C	--
40.	C	-	B	-	D		B	-
41.	C	-	C	-	B		B	
42.	-	-	-	-	-			-
43.	-	-	-	-	-			--
44.	D	-	D	-	C		C	----
45.	-	-	-	-	C		B	
46.	D	-	B	-	B		C	-
47.	-	-	-	-	D		D	-
48.	-	-	C	-	A	+++++	B	-
49.	B	-	B	-	B		B	--
50.	D	-	C	-	B		A	
51.	-	-	-	-	B	-	C	-
52.	C	-	B	-	B	-	B	-
53.	-	-	-	-	B	-	D	
54.	C	-	C	-	B	-	B	-
55.	-	-	-	-	B	-	C	
56.	D	-	B	-	B	-	D	-
57.	-	-	-	-	B	-	D	-
58.	D	-	B	-	C	-	B	-
59.	-	>10000	C	+	-	+++++	-	+++
60.	D	-	C	-	C	-	C	-
61.	C	-	C		B	-	C	-
62.	D	--	B	-	C	-	B	-
63.	C	-	D	-	C	-	C	-
64.	-	-	C		C	-	B	-
65.	C	-	C	-	B	-	D	-

ES 2 710 874 T3

66.	C	-	C	-	C	-	C	-
67.	-	-	-	-	-	-	-	-
68.	C	-	B	-	B	-	C	-
69.	-	-	C	-	A	-	B	-
70.	D	-	C	-	C	-	C	-
71.	-	-	-	-	C	-	D	
72.	-	-	-	--	C	-	D	--
73.	-	-	-	-	C	-	C	-
74.	D		C		C		B	
75.					D		C	
76.	D		C		C		C	
77.	C		B		C		B	++++
78.	D		C		-		B	++++
79.	C		C		C		D	
80.	B		C		C		B	
81.	C		C		C		B	
82.	C		C		C		C	
83.					A	+++++	A	+++++
84.					C	+	B	+++++
85.	D		C		C		C	
86.	D		-		C	+	B	
87.	C		B		D		B	+++
88.								
89.								
90.								
91.					C		C	
92.					D		D	
93.					D		C	
94.	C		C		C		C	
95.					D		C	
96.					D		D	
97.	C		C		C		c	
98.								
99.					C		C	
100.	B		B		B	++++	C	+++
101.	B		C		B	+++	D	
102.	C		B		C		D	
103.					C		D	
104.					C		D	
105.					C		D	
106.					C		D	
107.	D		C		C		D	
108.	C		D		C		C	
109.					D		C	
110.	D		C		B	++++	A	+++++
111.	-		D		C		C	
112.	B		D		B		B	
113.	C		D		B	++++	B	+++++
114.	D		-		B		B	
115.	C		D		C		C	
116.					D		D	
117.	B		-		C		C	
118.	C		D		C		C	
119.					C		D	
120.					D		D	
121.	C		C		B		D	
122.					D		C	
123.	D		C		D		B	
124.	C		D		D		C	
125.	D		-		-		C	
126.	D		C		D		B	
127.	D		B		D		B	
128.	C		B		C	++++	B	++++

129.	D		C		C		D	
130.			C		C		C	
131.	C		D		C		C	
132.					C		B	
133.			B		B		C	
134.					D		C	
135.					C		C	
136.					C		C	
137.	D		B		D		C	

Los datos se analizaron usando Graphpad Prism (software Graphpad, San Diego CA) para la determinación de IC_{50} . Los Ejemplos 1-59 se ensayaron a 1 μM para $PI3K\alpha$ y $PI3K\beta$ y a 0,3 μM para γ y δ . Los Ejemplos 60-137 se ensayaron a 1 μM para $PI3K\alpha$ y $PI3K\beta$ y a 0,1 μM para γ y δ . El porcentaje de inhibición se calculó en función de los valores para los controles de enzima y blanco. Los resultados son como se proporcionan en la Tabla 2 (donde D= 0 al 25%; C = >25 al 50%; B = >50 al 75%; A= >75 al 100%; +++++ = ≤ 50 nM; ++++ = >50 a ≤ 100 nM; +++ = >100 a ≤ 300 nM; ++ = >300 a ≤ 500 nM; + = >500 nM)

Ensayo 2: 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 μM en líneas celulares THP-1; DLBCL; HL-60; MOLT-4; RPMI8226 y TOLEDO, mostraron una inhibición de 20 a 80 %.

Ensayo 3: Inhibición de la fosforilación de AKT en líneas celulares leucémicas:

Inhibición de la fosforilación de AKT en líneas celulares leucémicas: Las células THP-1, HL-60, MOLT-4, RPMI-8226, o DLBCL se incubaron con las concentraciones deseadas de compuesto durante 48 h. Las células se lisaron y se determinó pAKT mediante transferencia de Western. Las bandas se cuantificaron utilizando ImageJ y se normalizaron con respecto a actina. Los compuestos ejemplares de la presente invención cuando se ensayaron a 1 μM mostraron una inhibición del 50 al 90%.

Ensayo 4: Inhibición de la señalización de $PI3K\delta$ en basófilos de sangre completa humana

La señalización de $PI3K\delta$ en basófilos manifestada por una alteración de la expresión de CD63 inducida por anti-Fc ϵ R1 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-Fc ϵ RI 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.

5 ■ 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.

10 ■ 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.

15 **Ensayo 5: 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:

20 ■ Sembrar células leucémicas a una densidad de 1×10^6 células/pocillo en una placa de 6 pocillos.

- Añadir compuesto de prueba/DMSO a concentraciones deseadas.

25 ■ Incubar la placa durante 24 h a 37 °C en un incubador al 5 % de CO₂.

- 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.

30 ■ Incubar los tubos durante 1 hora a 37 °C en 5 % de CO₂.

- Añadir 2 ml de amortiguador de lavado 1X a cada tubo y mezclar.

- Centrifugar las células a <400 x g durante 5 minutos a temperatura ambiente.

35 ■ 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.

40 ■ 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.

45 ■ 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.

50 **Ensayo 6: Neutrofilia pulmonar inducida por lipopolisacáridos en modelo de rata macho Sprague-Dawley:**

Es probable que un reclutamiento exagerado y la posterior activación de neutrófilos sea importante para el desarrollo y el transcurso de varias enfermedades inflamatorias en las vías respiratorias y los pulmones, tal como asma grave, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Los mecanismos por los cuales los neutrófilos contribuyen a estas enfermedades pueden implicar la liberación de enzimas proteolíticas, tal como la elastasa de los neutrófilos y los radicales libres de oxígeno. Cuando se liberan, estos compuestos pueden causar broncoconstricción, hiperreactividad bronquial, hipersecreción, daño epitelial y remodelación de tejidos en las vías respiratorias.

Después del periodo de cuarentena, los animales en ayunas se asignan al azar y se dividen en varios grupos en función de su peso corporal. El compuesto de ensayo se prepara como una suspensión en un vehículo que consiste en metilcelulosa al 0,5% en el que Tween 80 es un agente de suspensión. El compuesto o vehículo se administra por sonda nasogástrica en un volumen de 10 ml/kg. Los animales se anestesian con ketamina y se administra por vía intratraqueal una solución de LPS una hora después de la administración del compuesto a una dosis de 1 mg/kg. 6 h después de la instilación de LPS, los animales se desangran bajo anestesia, luego se canula la tráquea y se lavan cuatro veces los pulmones con alícuotas de 5 ml de PBS heparinizado (1 unidad/ml) a través de la cánula traqueal (volumen total 20 ml). El fluido BAL se almacena a 2-8°C hasta el ensayo para determinar el recuento total de células

y de leucocitos diferenciales. El fluido broncoalveolar se centrifuga (500 x g durante 10 min) y el sedimento celular resultante se resuspende en 0,5 ml de solución salina heparinizada. El número total de glóbulos blancos se determina en el fluido BAL o sangre utilizando un contador de células sanguíneas y ha de ajustarse a 1×10^6 células/ml. El recuento de células diferenciales ha de calcularse manualmente. Cien microlitros de la suspensión celular se centrifugan utilizando cytospin 3 para preparar un frotis celular. El frotis celular ha de teñirse con una solución de tinción de sangre para la diferenciación y los portaobjetos han de observarse microscópicamente para identificar eosinófilos de acuerdo con sus características morfológicas. Se determina el número de cada tipo de célula entre 300 glóbulos blancos en el frotis celular y se expresa como un porcentaje. Se calcula el número de eosinófilos en cada BALf o sangre.

Ensayo 7: Modelo de inflamación de bolsa de aire de rata inducida por lipopolisacáridos:

El reclutamiento de leucocitos y la formación de mediadores proinflamatorios, incluyendo diferentes citocinas, son el sello distintivo de una respuesta inflamatoria. El modelo de bolsa de aire se desarrolló originalmente como un sinovial de facsímil para el estudio de los procesos inflamatorios que ocurren en RA. El modelo permite la cuantificación diferencial de las especies de leucocitos que se acumulan en la pared de la bolsa de aire (tejido), así como las que transmigran en la cavidad de la bolsa de aire (lavado), y permite la caracterización de las quimiocinas y las moléculas de adhesión responsables de la diapédesis inducida por una diversidad de estímulos inflamatorios.

Las ratas Wistar macho (175-200 g) deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Después, los animales se distribuyen aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. Los animales se anestesian con éter y las bolsas de aire subcutáneas se forman inyectando 20 ml de aire estéril debajo de la piel en el área intrascapular (día 0) y se mantienen con una segunda inyección de 10 ml de aire filtrado estéril el día 4. El día 6, el tratamiento oral debe comenzar 1 h antes de la inducción de la inflamación por inyección s.c. de una solución de LPS el día 6. Se inyecta un volumen de 5 ml de solución de LPS disuelto en solución salina estéril (100 µg/kg) en cada bolsa. Las muestras de líquido de la bolsa deben tomarse a las 6 h después de la administración de LPS lavando la bolsa con 5 ml de una solución salina estéril y extrayendo 4 ml de líquido. El número de leucocitos presentes en el líquido de la bolsa debe determinarse microscópicamente con un hemocitómetro. El contenido de células diferenciales ha de determinarse mediante un examen microscópico de frotis de fluido teñidos con Diff-Quik.

Ensayo 8: Producción de TNF-α inducida por lipopolisacáridos:

Las ratas Wistar hembra en ayunas se asignan al azar en diferentes grupos dependiendo de su peso corporal. El compuesto de ensayo ha de prepararse como una suspensión en un vehículo que consiste en metilcelulosa al 0,5%. El compuesto o vehículo se administra por sonda nasogástrica en un volumen de 10 ml/kg. La solución de LPS debe administrarse por vía intraperitoneal una hora después de la administración del compuesto en una dosis de 0,3 mg/kg. La sangre ha de extraerse en tubos separadores de suero mediante punción cardíaca noventa minutos después de la inyección de LPS. El suero ha de separarse y almacenarse a -20°C y se analizará para determinar el TNFα mediante ELISA.

Ensayo 9: Eosinofilia pulmonar inducida por ovalbúmina en cobayas macho: La inflamación de las vías respiratorias y la hiperreactividad (HRA) son rasgos y características distintivas del asma bronquial. La provocación de ratones pre-sensibilizados con el mismo alérgeno induce inflamación de las vías respiratorias con infiltración eosinofílica preferencial y, como consecuencia, AHR. La eosinofilia pulmonar y la remodelación de las vías respiratorias junto con el control neural alterado del tono de las vías respiratorias y la descamación epitelial de las vías respiratorias pueden contribuir a la AHR en el asma.

Después del periodo de cuarentena, se recogen 0,3 ml de muestras de sangre de la vena orbital mediante el método del plexo retroorbital de cada animal individual y se analizan en un analizador de células (ADVIA 2120, Siemens). Basándose en su recuento celular total, las cobayas se asignan al azar y se dividen en varios grupos. La oreja (pabellón) se marca con un rotulador indeleble para su identificación. El día 0, se registra el peso y después los animales se sensibilizan con 50 µg de ovalbúmina y 10 mg de una solución de alumbre (1 ml) por vía intraperitoneal. El día 7 y el día 14, se ha de repetir el protocolo de sensibilización anterior. El día 18, los animales se tratan con compuesto de ensayo por vía oral/intranasal. Los días 19 y 20, los animales se tratan con compuesto de ensayo por administración oral/intranasal y se exponen al 0,5% p/v de ovalbúmina durante 10 min usando un nebulizador ultrasónico con un caudal de 0,2 ml por min. El día 21, los animales en ayunas se tratan con el compuesto de ensayo por administración oral/intranasal y 15 min después de la dosificación, los animales se nebulizan con una solución de ovalbúmina al 1% p/v durante 10 min. Los animales del grupo de control deben tratarse con metilcelulosa (vehículo) al 0,5% p/v. Los grupos de control simulado deben sensibilizarse con 10 mg de alumbre los días 0, 7 y 14 y exponerse a una solución salina con la misma tasa de nebulización en d19, d20 y d21. Veinticuatro horas después de la exposición a OVA, se deben recoger muestras de sangre y líquido BAL. Las muestras se analizan para determinar el recuento total de células mediante el uso de un analizador de sangre (ADVIA 2120, Siemens) y el recuento diferencial de leucocitos se realizará de forma manual.

Ensayo 10: Artritis inducida por colágeno en ratas Wistar:

Ratas wistar hembras se aclimatan durante siete días antes del inicio del experimento y se distribuyen al azar en varios grupos según su peso corporal. El día 0, los animales se tratan mediante inyección intradérmica de 500 µg de

colágeno bovino tipo II emulsionado con adyuvante completo de Freund (IFA) que contiene MTB (4 mg/ml) administrado en la base de la cola. El día 7 después de la inmunización primaria, los animales se tratan mediante inyección de refuerzo de 300 µg de CII en adyuvante incompleto de Freund mediante inyección intradérmica en la base de la cola. El inicio de la artritis en las articulaciones del tobillo normalmente se aprecia visualmente entre los días 12 y 14. Los animales deben tratarse con un compuesto de ensayo o vehículo (administrado por vía oral) desde el día posterior al inicio de la artritis hasta el final del experimento (día 28) como grupo terapéutico. Las puntuaciones de artritis se toman mediante un examen visual para detectar signos de inflamación articular regularmente durante el periodo de estudio. Los pesos corporales y los volúmenes de las patas, el grosor de las patas se deben tomar los días 0, 3, 7, 10, 12, 14, 17, 21, 24 y 28. El día 28, al final del estudio, se ha de extraer sangre en la autopsia y procesarse en suero o plasma y se toman todas las articulaciones, y tanto las patas delanteras como las traseras se fijan en formalina al 10% para el análisis histopatológico después de extraer una pequeña porción de tejido de cada articulación y se almacena a -80°C para el análisis de citocinas en homogeneizado tisular. Criterios de puntuación clínica para patas delanteras y traseras: 0 = normal; 1 = 1 articulación de pata trasera o delantera afectada o eritema difuso mínimo e hinchazón; 2 = 2 articulaciones de pata trasera o delantera afectadas o eritema difuso leve e hinchazón; 3 = 3 articulaciones de pata trasera o delantera afectadas o eritema difuso moderado e hinchazón; 4 = eritema difuso marcado e hinchazón, o = 4 articulaciones afectadas; 5 = eritema difuso grave e hinchazón grave de toda la pata, sin poder doblar los dedos

Ensayo 11: Infiltración celular inducida por CSE aguda en ratones macho Balb/c:

Los animales deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Los animales se distribuirán aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. El día 1, a los ratones se les administra el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral/intranasal y después de 1 h de administración del compuesto de ensayo los animales se anestesian con éter y el extracto de humo de cigarrillo se administra por vía intranasal en un volumen de 50 µl/ratón y se repitió la exposición a CSE a animales diariamente después de la administración del compuesto de ensayo durante cuatro días (d1 a d4). El día 5, 24 horas después de la última exposición a CSE, los animales se desangran en anestesia, y la tráquea se canula y los pulmones se lavan con alícuotas de 0,5 ml de PBS heparinizado (1 unidad/ml) cuatro veces a través de la cánula traqueal (volumen total 2 ml). BAL almacenado a 2-8°C hasta que se ensaya el recuento total de células y leucocitos diferenciales. El fluido broncoalveolar se centrifuga (500 x g durante 10 min) y el sedimento celular resultante ha de resuspenderse en 0,5 ml de una solución salina heparinizada. El número total de glóbulos blancos se determinará en el fluido BAL y la sangre utilizando un contador de células sanguíneas y se ajustará a 1×10^6 células/ml. El recuento de células diferenciales ha de calcularse manualmente. Cuarenta microlitros de la suspensión celular se centrifugan utilizando Cytospin 3 para preparar un frotis celular. El frotis celular se tiñe con una solución de tinción de sangre para la diferenciación y ha de observarse microscópicamente para identificar eosinófilos de acuerdo con sus características morfológicas. El número de cada tipo de célula entre 300 glóbulos blancos en el frotis celular se determina y ha de expresarse como un porcentaje, y se calcula el número de neutrófilos y macrófagos en cada BALf.

Ensayo 12: Infiltración celular inducida por CSE subcrónica en ratones macho Balb/c: Los animales deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Los animales se distribuirán aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. El día 1, los animales se anestesian con éter y se administra extracto de humo de cigarrillo por vía intranasal en un volumen de 50 µl/ratón y se repetirá la exposición a CSE a los animales a diario durante ocho días (d1 a d8). El día 9, a los ratones se les administra el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral/intranasal y después de 1 h de administración del compuesto de ensayo los animales se anestesian con éter y el extracto de humo de cigarrillo se administra por vía intranasal en un volumen de 50 µl/ratón y los animales deben exponerse a CSE diariamente después de la administración del compuesto de ensayo durante los próximos tres días (d9 a d11), el día 12, veinticuatro horas después de la última exposición a CSE, los animales deben desangrarse bajo anestesia, y la tráquea ha de canularse y los pulmones se lavan con alícuotas de 0,5 ml de PBS heparinizado (1 unidad/ml) cuatro veces a través de la cánula traqueal (volumen total 2 ml). BAL almacenado a 2-8°C hasta que se ensaya el recuento total de células y leucocitos diferenciales. El fluido broncoalveolar se centrifugó (500 x g durante 10 min) y el sedimento celular resultante se resuspende en 0,5 ml de solución salina heparinizada. El número total de glóbulos blancos se determina en el fluido BAL y la sangre utilizando un contador de células sanguíneas y se ajustará a 1×10^6 células/ml. El recuento de células diferenciales se calculó manualmente. Cuarenta microlitros de la suspensión celular se centrifugan utilizando Cytospin 3 para preparar un frotis celular. El frotis celular se tiñe con una solución de tinción de sangre para la diferenciación y se observa microscópicamente para identificar eosinófilos de acuerdo con sus características morfológicas. El número de cada tipo de célula entre 300 glóbulos blancos en el frotis celular se determina y ha de expresarse como un porcentaje, y se calcula el número de neutrófilos y macrófagos en cada BALf.

Ensayo 13: Inversión de la insensibilidad de los corticosteroides en el modelo de inflamación pulmonar inducida por el extracto de humo de cigarrillo (EPOC):

Los ratones Balb/c hembra deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Después, los animales se distribuyen aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. El día 1, los animales se anestesian con éter y se administra extracto de humo de cigarrillo por vía intranasal en un volumen de 50 µl/ratón y los animales se exponen diariamente a CSE durante los próximos cinco días (d1 a d6). El día 7, a los ratones se les administra

dexametasona a 10 mg/kg por sonda nasogástrica y 60 minutos más tarde, se ha de administrar a los ratones CSE por vía intranasal y debe repetirse durante los próximos cuatro días (d7 a d11). Desde el día 9 hasta el día 11, a los animales se les administra el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral/intranasal y 30 minutos después de la administración de dexametasona, y 30 minutos más tarde los animales se anestesian con éter y se administra extracto de humo de cigarrillo por vía intranasal en el volumen de 50 µl/ratón y los animales han de exponerse a CSE diariamente después de la administración del compuesto de ensayo durante los próximos dos días (es decir, d9 a d11), el d12, veinticuatro horas después de la última exposición a CSE, los animales deben desangrarse bajo anestesia, y la tráquea ha de canularse y los pulmones han de lavarse cuatro veces con alícuotas de 0,5 ml de PBS heparinizado (1 unidad/ml) a través de la cánula traqueal (volumen total 2 ml). BAL ha de almacenarse a 2-8°C hasta el ensayo para determinar el recuento total de células y de leucocitos diferenciales. El fluido broncoalveolar se centrifuga (500 x g durante 10 min) y el sedimento celular resultante ha de resuspenderse en 0,5 ml de una solución salina heparinizada. El número total de glóbulos blancos se determinará en el fluido BAL y la sangre utilizando un contador de células sanguíneas y se ajustará a 1×10^6 células/ml. El recuento de células diferenciales ha de calcularse manualmente. Cuarenta microlitros de la suspensión celular se centrifugan utilizando Cytospin 3 para preparar un frotis celular. El frotis celular se tiñe con una solución de tinción de sangre para la diferenciación y ha de observarse microscópicamente para identificar eosinófilos de acuerdo con sus características morfológicas. El número de cada tipo de célula entre 300 glóbulos blancos en el frotis celular se ha de determinar y expresarse como un porcentaje, y se calcula el número de neutrófilos y macrófagos en cada fluido BAL.

Ensayo 14: Infiltración celular aguda inducida por humo de cigarrillo en ratones Balb/c macho:

Los animales deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Después, los animales se distribuyen aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. El día 1, a los ratones se les administra el compuesto de ensayo o el vehículo por vía oral/intranasal y después de 1 hora de la administración del compuesto de ensayo, los animales se ponen en una caja de exposición de todo el cuerpo. El día 1 y el d2, los ratones se exponen al humo común de 6 cigarrillos, de 8 cigarrillos el día 3 y de 10 cigarrillos el día 4. La exposición al humo de cada cigarrillo dura 10 minutos (los cigarrillos deben quemarse por completo en los primeros dos minutos y luego deben seguir un flujo de aire con ventilador para animales y los siguientes 20 minutos con aire fresco. Después de cada segundo cigarrillo, se debe realizar una pausa adicional de 20 minutos con exposición al aire fresco de la sala. Los animales de control deben ser expuestos a la cámara de aire de la sala. Desde el día 1 hasta el día 4, a los animales se les administra mediante un compuesto de ensayo por vía oral o intranasal. El día 5, 24 horas después de la última exposición al humo del cigarro (CS), los animales se desangran bajo anestesia, la tráquea se canula y los pulmones se lavan con alícuotas de 0,5 ml de PBS heparinizado (1 unidad/ml) cuatro veces a través de cánula traqueal (volumen total 2 ml). El fluido bronquioalveolar (BAL) recogido se almacenará a 2-8°C hasta que se analice el recuento total de células y leucocitos diferenciales. El fluido BAL se centrifuga (500 x g durante 10 min) y el sedimento celular resultante se resuspende en 0,5 ml de solución salina heparinizada. El número total de glóbulos blancos se determinará en el fluido BAL y la sangre utilizando un contador de células sanguíneas y se ajustará a 1×10^6 células/ml. El recuento de células diferenciales se calcula manualmente. Cuarenta microlitros de la suspensión celular se centrifugan utilizando cytopspin 3 para preparar un frotis celular. El frotis celular se tiñe con una solución de tinción de sangre para la diferenciación y se observa microscópicamente para identificar eosinófilos de acuerdo con sus características morfológicas. El número de cada tipo de célula entre 300 glóbulos blancos en el frotis celular se determinará y se expresará como un porcentaje, y se calculará el número de neutrófilos y macrófagos en cada fluido BAL.

Ensayo 15: Eosinófilos nasales inducidos por ovoalbúmina y acumulación de neutrófilos en ratones:

Los animales deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Después, los animales se distribuyen aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. Los animales se inmunizan con OVA (40 µg/kg i.p.) el día 1 y 5. Con el fin de provocar respuestas inflamatorias locales en la nariz, los ratones han de exponerse repetidamente por vía nasal (10 µl/por orificio nasal) los días 12-19 a OVA (OVA al 3% en solución salina). El día 19, a los ratones no en ayunas se les administra por vía intravenosa (10 µl/fosa nasal) vehículo o compuesto de ensayo 2 horas antes del inicio de la exposición final a OVA. Dos horas más tarde, cada animal debe recibir una exposición final intranasal de OVA (3%). Después de 8 horas más, cada animal debe ser anestesiado y el lavado nasal se ha de realizar instilando 1 ml de PBS en las fosas nasales posteriores a través de una cánula traqueal implantada rostralmente que se extiende a una posición que está aproximadamente 1 mm antes de las fosas nasales posteriores. Este procedimiento debe repetirse para obtener un rendimiento de aproximadamente 2 ml de líquido de lavado. El número de células totales en las muestras de líquido de lavado nasal se mide utilizando un hemocitómetro. Los frotis de Cytospin de las muestras de líquido de lavado nasal se preparan mediante centrifugación a 1200 rpm durante 2 minutos a temperatura ambiente y se tiñen con un sistema de tinción Diff-Quik (Dade Behring) para los recuentos de células diferenciales. Las células se cuentan utilizando microscopía de inmersión en aceite.

Ensayo 16: Acumulación celular inducida por poli-I:C en ratones:

Los ratones A/J libres de patógenos específicos (machos, 5 semanas de edad) deben aclimatarse durante siete días antes del comienzo del experimento. Después, los animales se distribuyen aleatoriamente en varios grupos según su peso corporal. A los animales se les administra poli (I:C)-LMW (poli-IC; 1 mg/ml, 40 µl) por vía intranasal dos veces al día durante 3 días bajo anestesia con isoflurano al 3%. Los animales se tratan con compuesto de ensayo por vía

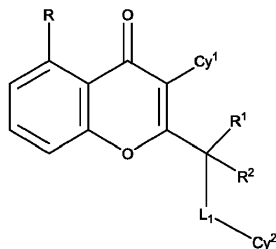
intranasal (35 µl de solución en DMSO/PBS al 50%) 2 h antes de cada tratamiento con poli-I:C. Veinticuatro horas después de la última exposición a poli-I:C, los animales se anestesian, la tráquea ha de canularse y se recoge BALF. Las concentraciones de los macrófagos alveolares y los neutrófilos en BALF se determinarán mediante el uso de un contador de células sanguíneas y se ajustarán a 1×10^6 células/ml. El recuento de células diferenciales se calcula manualmente. Cuarenta microlitros de la suspensión celular se centrifugan utilizando cytospin 3 para preparar un frotis celular. El frotis celular se tiñe con una solución de tinción de sangre para la diferenciación y se observa microscópicamente para identificar eosinófilos de acuerdo con sus características morfológicas. El número de cada tipo de célula entre 300 glóbulos blancos en el frotis celular se determinará y se expresará como un porcentaje, y se calculará el número de neutrófilos y macrófagos en cada fluido BAL.

5

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



(I)

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

cada aparición de R se selecciona independientemente de hidróxido, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, 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, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenalquilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)NR^xR^y, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xR^y, -NR^xCONR^xR^y, -N(R^x)SOR^x, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(OR^y)-, -NR^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^xR^y, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^xR^y, -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^xR^y, -R^xC(O)R^y, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -ONO₂, donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores 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, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterociclalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o (i) cualesquiera dos de R^x y R^y pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-14 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^z o S, o (ii) cualesquiera dos de R^x y R^y se unen para formar un oxo (=O), tio (=S) o imino (=NR^f) (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir); R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, y heterociclilo sustituido o sin sustituir, o tanto R¹ como R² unidos directamente a un átomo común, pueden unirse para formar un grupo oxo (=O) o un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo de carbono al que están unidos R¹ y R²), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S; Cy¹ 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;

Cy² se selecciona de un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

Li está ausente o se selecciona de -(CR^aR^b)_q-, -O-, -S(=O)_q-, -NR^a- o -C(=Y)-;

cada aparición de R^a y R^b puede ser igual o diferente y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, hidróxido, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, -NR^cR^d (donde R^c y R^d son independientemente hidrógeno, halógeno, hidróxido, ciano, alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir, o alcoxi (C₁₋₆)) y -OR^c (donde R^c es alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir) o cuando R^a y R^b están unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo común al que están unidos directamente R^a y R^b), que puede incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^d (donde R^d es hidrógeno o alquilo (C₁₋₆) sustituido o sin sustituir) o S;

Y se selecciona de O, S, y NR^a; y

q es 0, 1 o 2,

donde el término sustituido se refiere a una sustitución seleccionada de hidróxido, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, oxo (=O), tio (=S), alquilo C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁₋₈ sustituido o sin sustituir, alqueno C₂₋₁₀ sustituido o sin sustituir, alquino C₂₋₁₂ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₁₂ sustituido o sin sustituir, cicloalquenalquilo C₃₋₁₂ sustituido o sin sustituir, -COOR^x, -C(O)R^x, -C(S)R^x, -C(O)ONR^xR^y, -NR^xCONR^xR^z, -N(R^x)SOR^y, -N(R^x)SO₂R^y, -(=N-N(R^x)R^y), -NR^xC(O)OR^y, -NR^xR^y, -NR^xC(OR^y)-, -R^xC(S)R^y, -NR^xC(S)NR^xR^z, -SONR^xR^y, -SO₂NR^xR^y, -OR^x, -OR^xC(O)NR^xR^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^xR^z,

-R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, y -ONO₂, donde (i) R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, alcoxi C₁-C₈ sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂-C₁₀ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o sin sustituir, arilo C₆-C₂₀ sustituido o sin sustituir, aril C₆-C₂₀ (alquilo C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃-C₁₂ sustituido o sin sustituir, cicloalquil C₃-C₁₂ (alquilo C₁-C₈) sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo C₃-C₈ sustituido o sin sustituir, amino sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir de 5-14 miembros (donde los heteroátomos se seleccionan de N, O, y S), heteroarilo (alquilo C₁-C₈) sustituido o sin sustituir de 5-14 miembros (donde los heteroátomos se seleccionan de N, O, y S), anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir de 3-15 miembros (donde los heteroátomos se seleccionan de N, P, O, y S), o heterociclilo (alquilo C₁-C₈) sustituido de 3-15 miembros, o cualesquiera dos de R^x, R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^x (R^x es hidrógeno o alquilo C₁₋₆) o S, y (ii) los sustituyentes en los grupos "sustituidos" mencionados anteriormente no pueden estar sustituidos adicionalmente.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde

R se selecciona independientemente de halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;

Cy¹ se selecciona de arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R¹ y R² representan independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir;

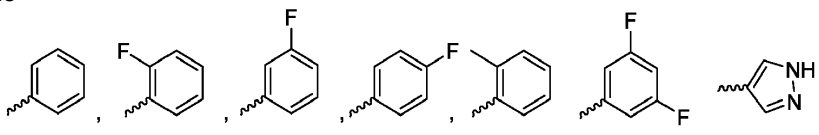
Li está ausente o se selecciona de S(=O)_q o -NR^a; y

Cy² se selecciona de un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, donde

R es flúor, metilo, metoxi o morfolina;

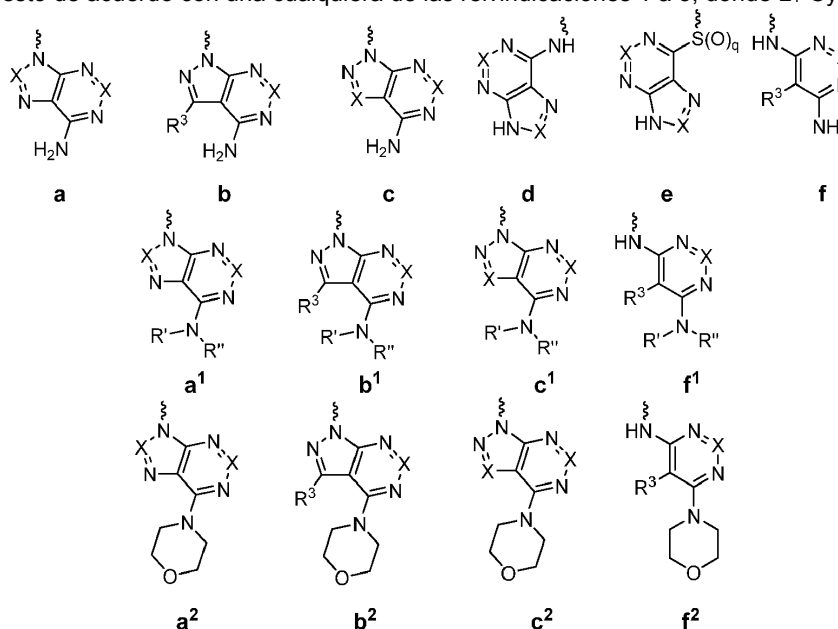
Cy¹ se selecciona de



q es 0; y

Li está ausente o es -NH-.

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde L₁-Cy² se selecciona de



X es CR³; y

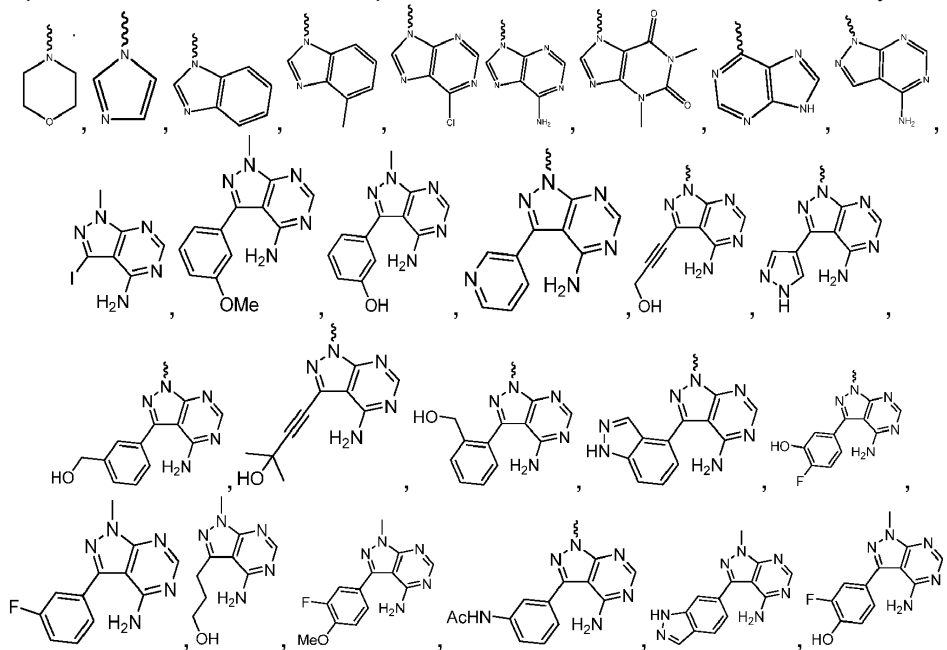
cada aparición de R³ se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo heterociclilalquilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir,

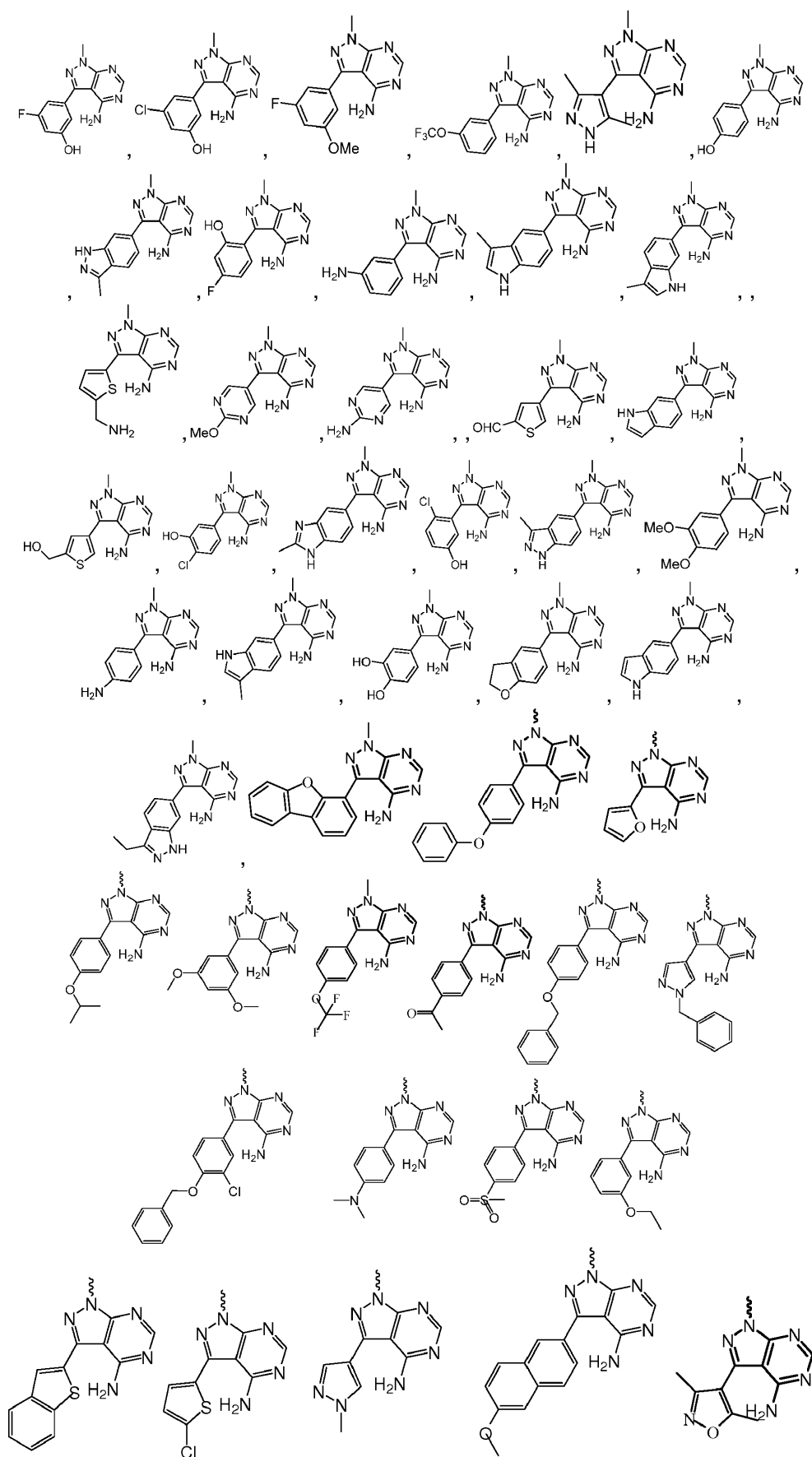
heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, $-\text{COOR}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^x$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{C}(\text{O})\text{ONR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{NR}^x\text{CONR}^y\text{R}^z$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SOR}^y$, $-\text{N}(\text{R}^x)\text{SO}_2\text{R}^y$, $-(=\text{N}-\text{N}(\text{R}^x)\text{R}^y)$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{R}^y$, $-\text{NR}^x\text{C}(\text{S})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{SONR}^x\text{R}^y$, $-\text{SO}_2\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{OR}^x$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{OR}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^x\text{R}^y$, $-\text{R}^x\text{NR}^y\text{C}(\text{O})\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{OR}^y$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{NR}^y\text{R}^z$, $-\text{R}^x\text{C}(\text{O})\text{R}^x$, $-\text{R}^x\text{OC}(\text{O})\text{R}^y$, $-\text{SR}^x$, $-\text{SOR}^x$, $-\text{SO}_2\text{R}^x$, u $-\text{ONO}_2$, donde R^x , R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquilino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterocicilalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x , R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f o S (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir);

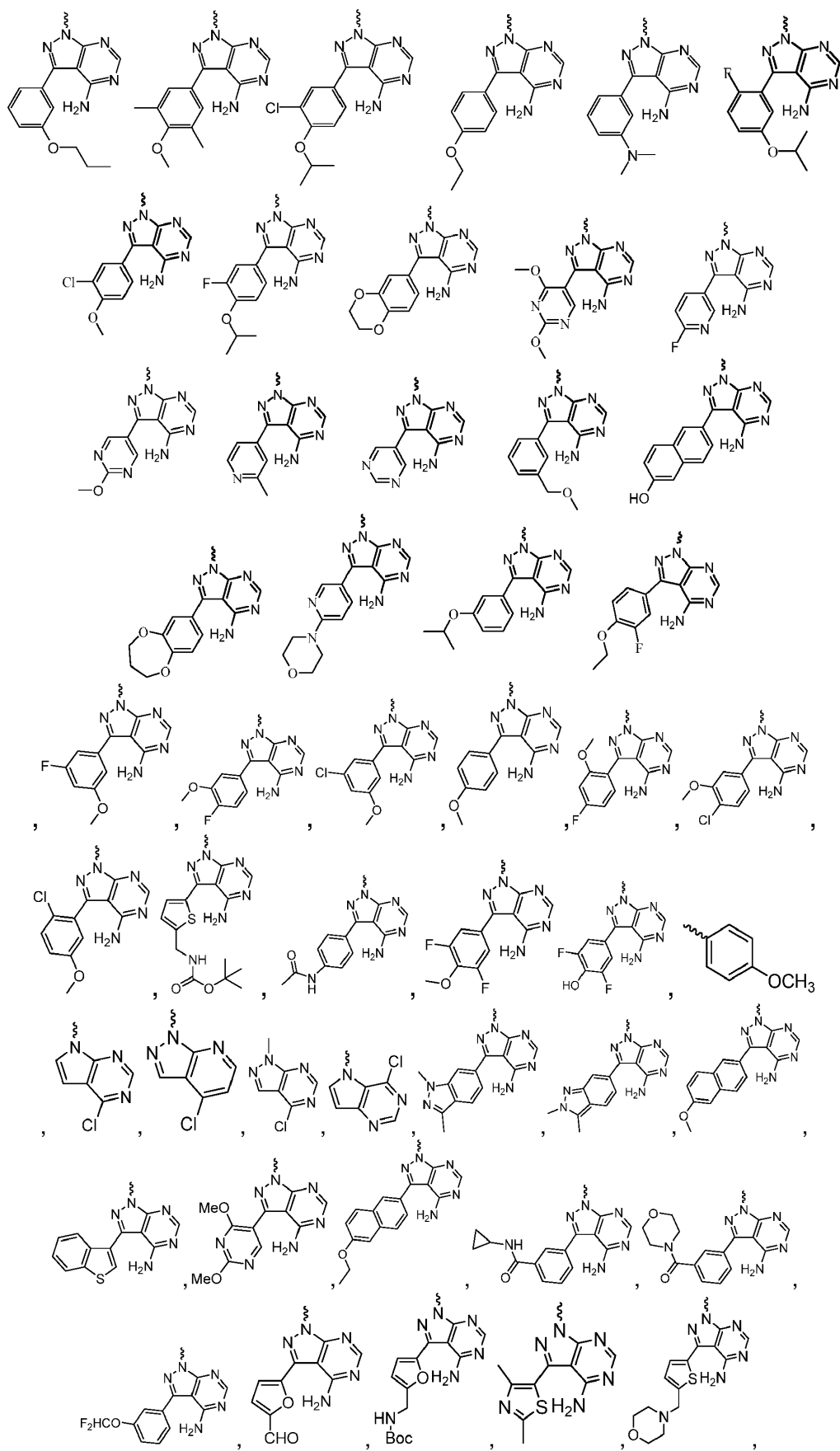
cada aparición de R' y R" se selecciona independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno, carboxilo, ciano, nitro, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alqueno sustituido o sin sustituir, alquino sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo heterocíclicolalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, -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)SO₂R^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, -SO₂NR^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, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -ONO₂, o tanto R' como R" junto con el átomo de nitrógeno pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NRⁱ (donde Rⁱ es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S;

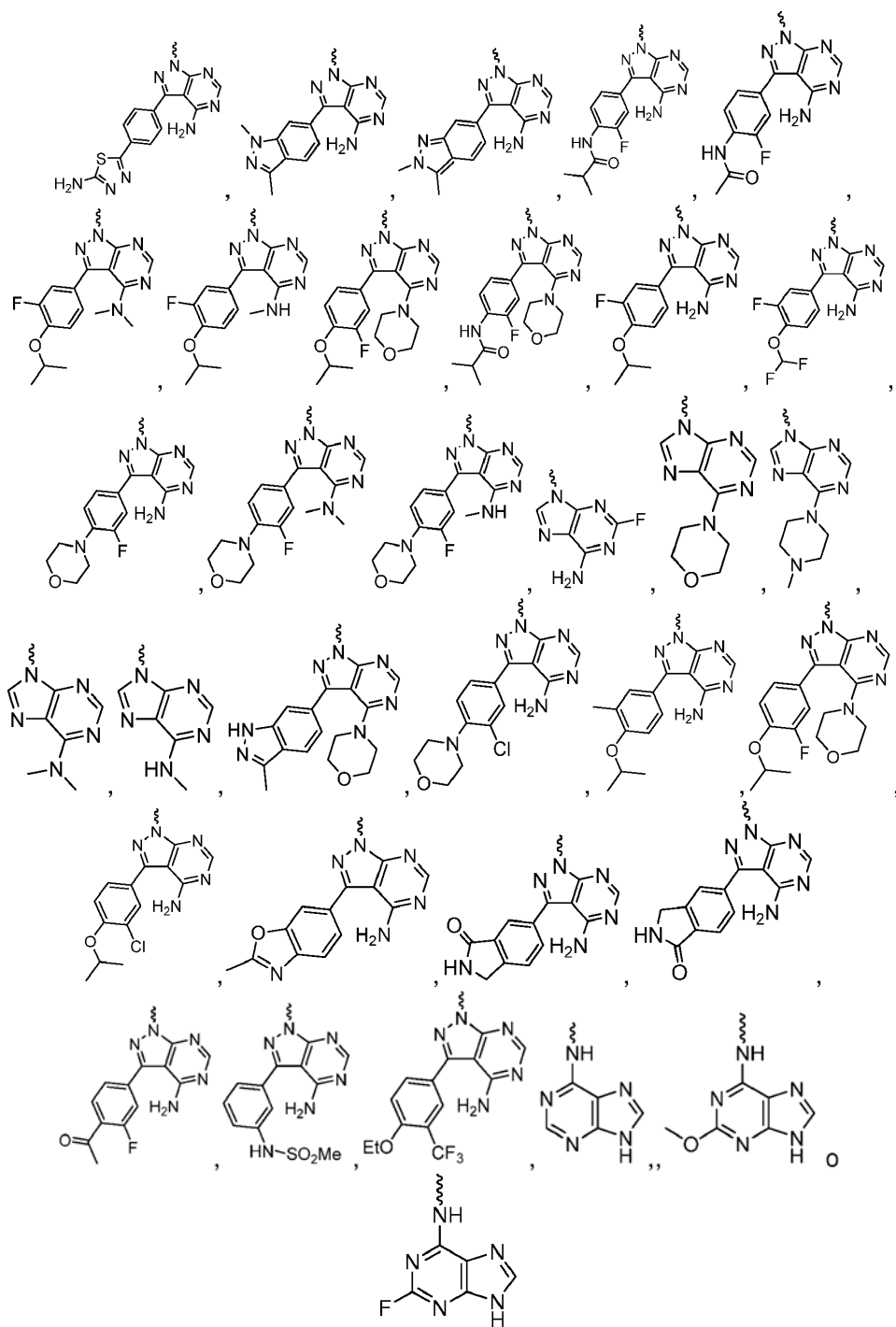
donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores pueden ser hidrógeno, alquilo sustituido o sin sustituir, alcoxi sustituido o sin sustituir, alquenilo sustituido o sin sustituir, alquinilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquenilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterociclalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x, R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f o S (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir); y q es 0, 1 o 2.

5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde L_1-Cy^2 se selecciona de





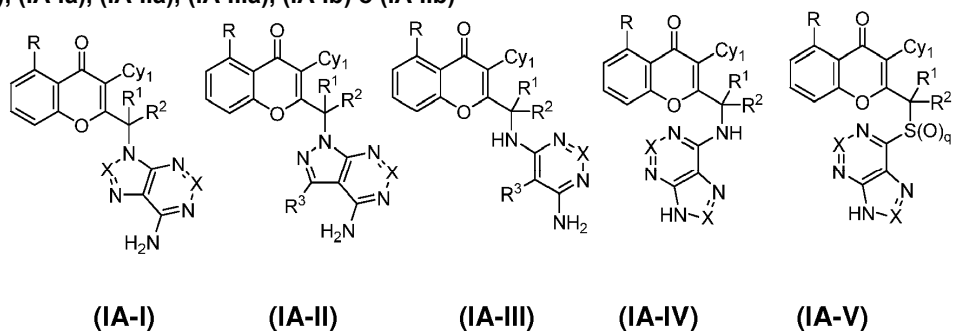


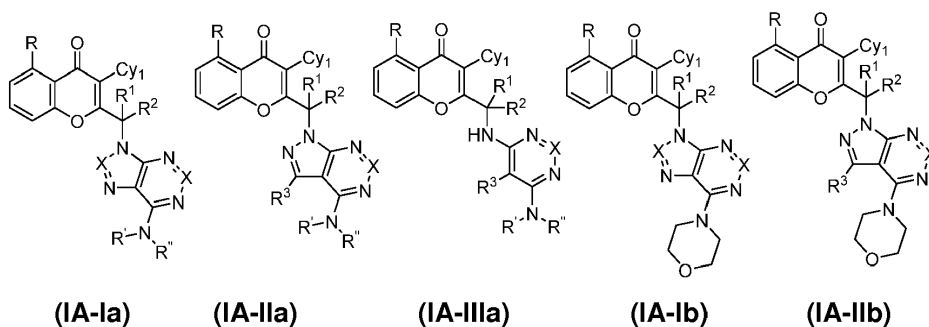


5

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula (IA-I), (IA-II), (IA-III), (IA-IV), (IA-V), (IA-Ia), (IA-IIa), (IA-IIIa), (IA-Ib) o (IA-Iib)

10

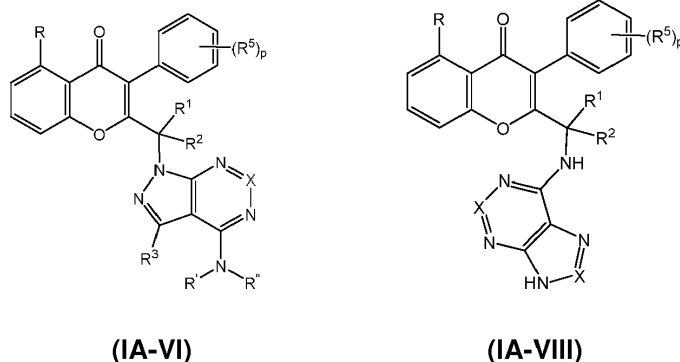




un tautómero del mismo, un N-óxido del mismo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

- 5 R se selecciona de halógeno, -OR^a, CN, alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, alqueniilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, alquinilo C₂₋₆ sustituido o sin sustituir, cicloalquilo C₃₋₈ sustituido o sin sustituir, y un grupo heterocíclico sustituido o sin sustituir;
- 10 R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, y alquilo C₁₋₆ sustituido o sin sustituir, o tanto R¹ como R² unidos directamente a un átomo común, pueden estar unidos para formar un grupo oxo (=O) o pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros (incluyendo el átomo común al que están unidos directamente R¹ y R² están unidos directamente), que pueden incluir opcionalmente uno o más heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^a y S;
- 15 Cy¹ 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; y X, R³, R', R'', R^a y q son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-4;

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la fórmula **(IA-VI)** o **(IA-VIII)**

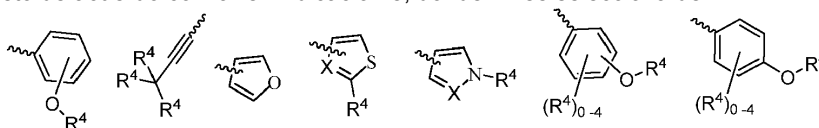


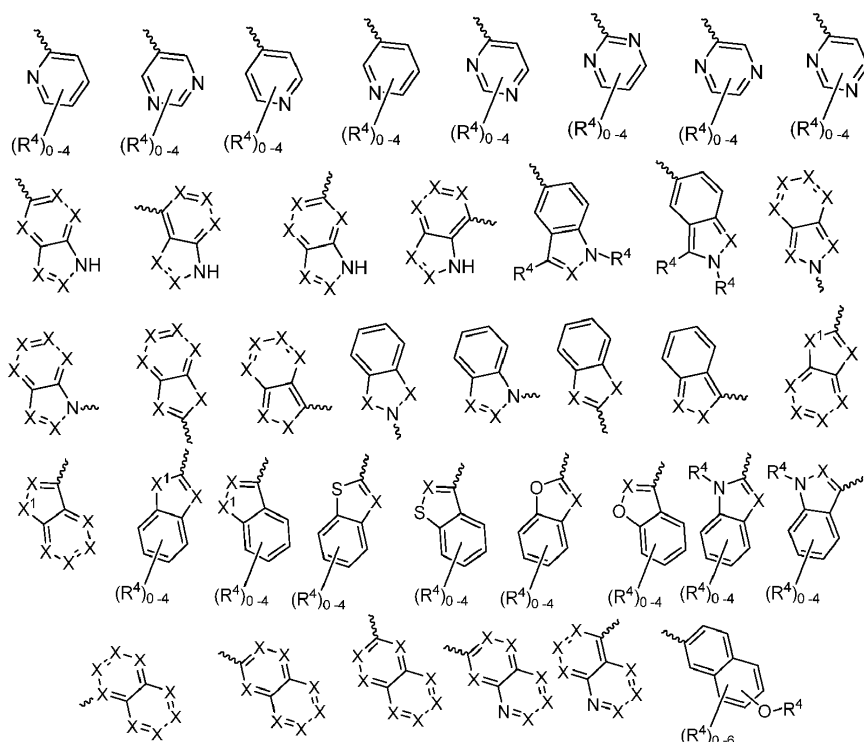
- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde

R, R¹, R², R³, R', R'' y X son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1-6; cada aparición de R⁵ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o halógeno; y p es 0, 1, 2, 3, 4 o 5.

- 25 8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4, 6 o 7, donde R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo sustituido o sin sustituir, alqueniilo sustituido o sin sustituir, heterociclilo sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, o heteroarilo sustituido o sin sustituir; cada uno de R' y R'' se selecciona de hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o -NR'R'' juntos están unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S; y X es CR³ donde R³ es independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo o NH₂.

- 35 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde R³ se selecciona de





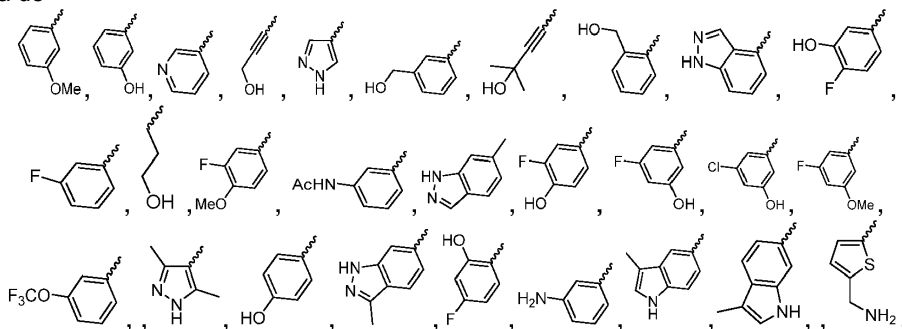
5 donde

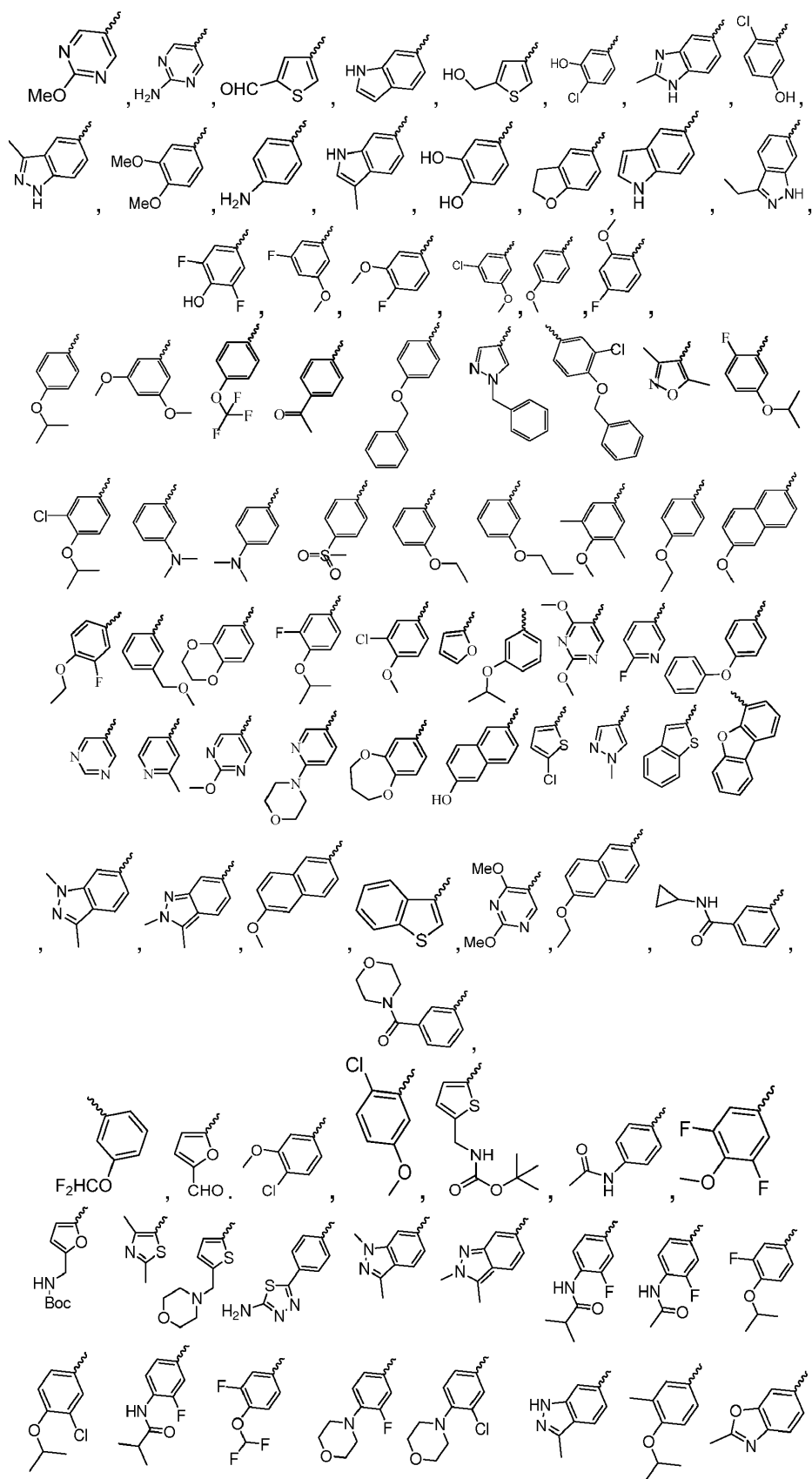
cada aparición de X es independientemente CR⁴ o N;

X¹ es O, S, o NR⁴; y

cada aparición de R⁴ 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, alquino sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir, arilalquilo sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, un anillo heterociclalquilo sustituido o sin sustituir, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, guanidina sustituida o sin sustituir, -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)SO₂R^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, -SO₂NR^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, -R^xC(O)R^x, -R^xOC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, u -ONO₂, donde R^x, R^y y R^z en cada uno de los grupos anteriores 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, heteroarilo sustituido o sin sustituir, heteroarilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalquilalquilo sustituido o sin sustituir, cicloalqueno sustituido o sin sustituir, anillo heterocíclico sustituido o sin sustituir, anillo de heterociclalquilo sustituido, o amino sustituido o sin sustituir, o cualesquiera dos de R^x, R^y y R^z pueden estar unidos para formar un anillo sustituido o sin sustituir, saturado o insaturado de 3-10 miembros, que puede incluir opcionalmente heteroátomos que pueden ser iguales o diferentes y se seleccionan de O, NR^f (donde R^f es hidrógeno o alquilo sustituido o sin sustituir) o S.

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, donde R³ se selecciona de





y
X es CR³, donde R³ es hidrógeno o flúor.

2-((6-amino-9H-purin-9-yl)methyl)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona;
2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-3-(3-fluorofenil)-5-metoxi-4H-cromen-4-ona;
2-((4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-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)-5-fluoro-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)-5-fluoro-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)-5-fluoro-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)-5-fluoro-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)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(benzofuran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
(+)-2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
(-)-2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(3-isopropil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(piperidin-4-iloxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(2-hidroxi-etilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(isopropilamino)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
2-(1-(4-amino-3-(4-(dimetilamino)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 5 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 10 2-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 15 2-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-etil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-isopropil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 20 2-(1-(4-amino-3-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(dimetilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(piperidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 25 2-(1-(4-amino-3-(6-isopropoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(metiltio)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 4-metilbencenosulfonato
 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 30 4-metilbencenosulfonato
 2-(1-(4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(4-(1-benzhidrilazetid-3-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 35 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-(oxetan-3-il)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 40 2-(1-(4-amino-3-(pirrolidin-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida;
 2-(1-(4-amino-3-(4-isobutilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 45 2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-metilbencenosulfonamida;
 50 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluoro-N-isopropilbenzamida;
 2-(1-(4-amino-3-(4-(5-(metilamino)-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 55 N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)benzil)metanosulfonamida;
 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-isopropilbencenosulfonamida;
 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-N-ciclopilbencenosulfonamida;
 60 2-(1-(4-amino-3-(2-isopropoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 65 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)bencenosulfonamida;

- 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiofen-2-carboxilato de metilo;
- 2-(1-(4-amino-3-(5-metiltiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 5 2-(1-(4-amino-3-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-3-fluoro benzoato de metilo;
- 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 10 2-(1-(4-amino-3-(3-hidroxiprop-1-inil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 4-metilbencenosulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (+)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona
- 15 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (R)/(S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-metoxi-3,5-dimetilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 20 2-(1-(4-amino-3-(4-(metoximetil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)furan-2-il)metilcarbamato de terc-butilo;
- 25 2-(1-(4-amino-3-(2,4-dimetiltiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 30 2-(1-(4-amino-3-(4-(5-amino-1,3,4-tiadiazol-2-il)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (-)-2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-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)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 35 2-(1-(4-amino-3-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)isobutiramida;
- N-(4-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)-2-fluorofenil)acetamida;
- 40 2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 45 5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida;
- N-(2-fluoro-4-(1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)isobutiramida;
- 50 sulfato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 55 canforsulfonato de (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(1H-pirazol-4-il)-4H-cromen-4-ona;
- 60 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
- 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
- 65 (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

- (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 5 (R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-(dimetilamino)-3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 10 5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 15 (S)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 (R)-2-(1-(4-amino-3-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 20 (+)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (-)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-(metilamino)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 25 2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(6-amino-2-fluoro-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona;
 5-fluoro-3-(4-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 30 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(3-(3-metil-1H-indazol-6-il)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (+)-2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 35 (-)-2-(1-(4-amino-3-(4-isopropoxi-3-metilfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-4-morfolino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 40 2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(2-metilbenzo[d]oxazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-morfolino-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona;
 45 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-3-(3-fluorofenil)-5-morfolino-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-morfolino-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 50 6-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindolin-1-ona;
 5-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)isoindolin-1-ona;
 2-(1-(3-(4-acetil-3-fluorofenil)-4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 55 5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-9H-purin-9-il)etil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)-2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (R)-2-(1-(4-amino-3-(3-cloro-4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 60 N-(3-(4-amino-1-(1-(5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4-oxo-4H-cromen-2-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)fenil)metanosulfonamida;
 (S)-2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (R)-2-(1-(6-(dimetilamino)-9H-purin-9-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-(2-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 65 2-(1-(4-amino-3-(4-etoxi-3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;

2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)propil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona;
 (R)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-2-(1-(2-metoxi-9H-purin-6-ilamino)etil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)/(R)-5-fluoro-2-(1-(2-fluoro-9H-purin-6-ilamino)etil)-3-(3-fluoro fenil)-4H-cromen-4-ona;
 (S)/(R)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-metil-3-fenil-4H-cromen-4-ona;
 2-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-5-fluoro-3-o-tolil-4H-cromen-4-ona;
 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I es 2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona y sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I es (+)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula I es (-)-2-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-5-fluoro-3-(3-fluorofenil)-4H-cromen-4-ona o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados de agentes anticancerosos, agentes antiinflamatorios, agentes inmunosupresores, esteroides, agentes antiinflamatorios no esteroideos, antihistamínicos, analgésicos y mezclas de los mismos.

17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno asociado con PI3K.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende además al menos otro agente anticanceroso, agente antiinflamatorio, agente inmunosupresor, esteroide, agente antiinflamatorio no esteroideo, antihistamínico, analgésico, o una mezcla de los mismos.

19. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K es una enfermedad relacionada con el sistema inmune, una enfermedad o trastorno que implica inflamación, cáncer u otra enfermedad proliferativa, una enfermedad o trastorno hepático, o una enfermedad o trastorno renal.

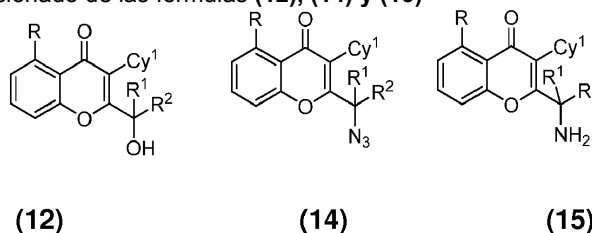
20. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 17 o 18, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K se selecciona de inflamación, glomerulonefritis, uveítis, enfermedades o trastornos hepáticos, enfermedades o trastornos renales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, vasculitis, dermatitis, osteoartritis, enfermedad muscular inflamatoria, rinitis alérgica, vaginitis, cistitis intersticial, esclerodermia, osteoporosis, eccema, trasplante alogénico o xenogénico, rechazo de injertos, enfermedad de injerto contra huésped, lupus eritematoso, fibrosis pulmonar, dermatomiositis, tiroiditis, miastenia gravis, anemia hemolítica autoinmune, fibrosis quística, hepatitis recurrente crónica, cirrosis biliar primaria, conjuntivitis alérgica, hepatitis, dermatitis atópica, asma, síndrome de Sjögren, rechazo de trasplante de órganos, esclerosis múltiple, Guillain-Barre, uveítis autoinmune, anemia hemolítica autoinmune, anemia perniciosa, trombocitopenia autoinmune, arteritis temporal, síndrome antifosfolípido, vasculitis, tal como granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behcet, psoriasis, dermatitis herpetiforme, pénfigo vulgar, vitiligo, enfermedad de Crohn, colitis, colitis ulcerosa, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 o mediada inmunológicamente, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, ooforitis y orquitis autoinmunes, trastorno autoinmune de la glándula suprarrenal, lupus eritematoso sistémico, polimiositis, dermatomiositis, espondilitis anquilosante, rechazo de trasplante, rechazo de injertos de piel, artritis, enfermedades óseas asociadas con aumento de la resorción ósea; ileítis, síndrome de Barrett, síndrome de dificultad respiratoria en el adulto, enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias; distrofia corneal, tracoma, oncocercosis, oftalmítis simpática, endoftalmítis; 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, encefalomielitis, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, encefalitis vírica o autoinmune; trastornos autoinmunes, vasculitis por complejo inmune, lupus sistémico y eritematoso; lupus eritematoso sistémico (SLE); cardiomiopatía, cardiopatía isquémica, hipercolesterolemia, aterosclerosis, preeclampsia; insuficiencia hepática crónica, trauma cerebral y medular, cáncer, tumores hematopoyéticos de linaje

linfoide, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica; carcinoma de vejiga, carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma del riñón, carcinoma de hígado, carcinoma de pulmón, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de esófago, cáncer de vesícula biliar, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de estómago, cáncer de cuello del útero, 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 pigmentoso, queratoacantoma, cáncer folicular tiroideo y sarcoma de Kaposi.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 20, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K, se selecciona de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, artritis reumatoide, bronquitis crónica, enfermedad inflamatoria del intestino, rinitis alérgica, lupus eritematoso y colitis ulcerosa, tumores hematopoyéticos de linaje linfocítico, leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkett, tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, leucemias mielógenas agudas, leucemias mielógenas crónicas, síndrome mielodisplásico, leucemia promielocítica o mielomas múltiples, que incluyen mieloma múltiple latente, mieloma no secretor, mieloma osteosclerótico, leucemia de células plasmáticas, plasmacitoma solitario, y plasmacitoma extramedular.

22. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 o 21, donde la enfermedad, trastorno o afección asociada con PI3K, se selecciona de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, leucemia linfocítica crónica (CLL); linfoma no Hodgkin (NHL); leucemia mieloide aguda (AML); mieloma múltiple (MM), linfoma linfocítico pequeño (SLL), y linfoma no Hodgkin indolente (I-NHL).

23. Un compuesto seleccionado de las fórmulas (12), (14) y (15)



donde

R, R¹, R², y Cy¹ son como se definen en las reivindicaciones 1-11.