

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 755 355**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07D 473/38 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.12.2014** **PCT/EP2014/078288**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.06.2015** **WO15091685**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2014** **E 14823973 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2019** **EP 3083617**

54 Título: **Derivados de isocromeno como inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasas**

30 Prioridad:

18.12.2013 EP 13197986

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

22.04.2020

73 Titular/es:

CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43100 Parma, IT

72 Inventor/es:

BIAGETTI, MATTEO;
CAPELLI, ANNA MARIA;
ACCETTA, ALESSANDRO y
CARZANIGA, LAURA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 755 355 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de isocromeno como inhibidores de fosfoinosítido 3-quinasas

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que inhiben las fosfoinosítido 3-quinasas (en lo sucesivo en el presente documento PI3K); en particular, la invención se refiere a compuestos que son derivados de isocromeno, a procedimientos de preparación de tales compuestos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y al uso terapéutico de los mismos.

Más en particular, los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad o función de la Clase I de las PI3K, y más específicamente, son inhibidores de la actividad o función de las isoformas PI3K α , PI3K β , PI3K δ y/o PI3K γ de la PI3K de Clase I.

Por lo tanto, los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos asociados con mecanismos de las enzimas PI3K, tales como enfermedades respiratorias, entre ellas el asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y tos; enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares que incluyen trombosis y aterosclerosis; neoplasias malignas hemáticas; fibrosis quística; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad del espermatozoide; trasplante de órganos y en particular en rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide o artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio, neuralgia del trigémino y dolor central.

Antecedentes de la invención

En bioquímica, una quinasa es un tipo de enzima que transfiere grupos fosfato de moléculas donantes de alta energía, tal como ATP, a sustratos específicos, un proceso denominado fosforilación. De manera específica, las enzimas PI3K son enzimas quinastas lipídicas que pueden fosforilar fosfoinosítidos (los PI, abreviatura de *phosphoinositides*) en el grupo 3'-hidroxilo del anillo de inositol (Panayotou y col., Trends Cell Biol 2:358-60 (1992)). Es bien sabido que los IP, ubicados en las membranas plasmáticas, pueden actuar como segundos mensajeros en las cascadas de señalización al acoplar proteínas que contienen homología con pleckstrina (PH, forma siglada de *pleckstrin-homology*), FYVE, PX y otros dominios de unión a fosfolípidos (Vanhaesebroeck B y col., Annu. Rev. Biochem 70, 535-602, 2001; Katso R y col., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-675, 2001).

Por lo tanto, los IP pueden actuar como segundos mensajeros en muchos procesos celulares, entre ellos la transducción de señales, la regulación del tráfico y transporte de membrana, la organización del citoesqueleto, la supervivencia y muerte celular, y muchas otras funciones.

Los IP pueden unirse a la bicapa lipídica de la membrana celular a través de dos ácidos grasos que están unidos al anillo de inositol citosólico a través de un enlazador de glicerol fosfato. El anillo de inositol de los PI puede ser fosforilado por las enzimas PI3K, conduciendo a la regulación del crecimiento, supervivencia y proliferación celulares. Por este motivo, la fosforilación de los PI por las enzimas PI3K es uno de los sucesos de transducción de señales más relevantes asociados con la activación de receptores de superficie celular en mamíferos (Cantley LC, Science 296, 1655-7, 2002; Vanhaesebroeck B y col., Annu. Rev. Biochem 70, 535-602, 2001).

Las enzimas PI3K se han dividido en tres clases: las PI3K de Clase I, las PI3K de Clase II y las PI3K de Clase III, en función de la homología de secuencia, la estructura, los compañeros de unión, el modo de activación y preferencia de sustrato (Vanhaesebroeck B y col., Exp. Cell Res. 253(1), 239-54, 1999; y Leslie NR y col., Chem. Rev. 101(8), 2365-80, 2001).

La PI3K de clase I convierte fosfoinosítido-(4,5)-difosfato (PI(4,5)P₂) en fosfoinosítido-(3,4,5)-trifosfato (PI(3,4,5)P₃), que funciona como un segundo mensajero. La cascada de señalización activada por el aumento en los niveles intracelulares de PI(3,4,5)P₃ se regula negativamente a través de la acción de fosfatases específicas de 5' y específicas de 3' (Vanhaesebroeck B y col., Trends Biochem. Sci. 22(7), 267-72, 1997; Katso R y col., Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 17, 615-75, 2001; y Tokar A, Cell. Mol. Life Sci. 59(5), 761-79, 2002).

Las enzimas PI3K de Clase II son la clase de PI3K identificada más recientemente y su función exacta aún no está clara.

Las enzimas PI3K de Clase III consisten en una familia de un solo miembro que está estructuralmente relacionado con las enzimas PI3K de Clase I y parece ser importante en la endocitosis y el tráfico vesicular. Sin embargo, hay algunas evidencias que muestran que la PI3K de Clase III puede ser importante en procesos de células inmunitarias, tal como la fagocitosis y la señalización del receptor de tipo Toll (TLR).

Las enzimas PI3K de Clase I se pueden dividir adicionalmente en clase IA y clase IB en función de sus mecanismos de activación.

Con más detalle, las enzimas PI3K de clase IA comprenden tres isoformas estrechamente relacionadas: PI3K α , PI3K β y PI3K δ , mientras que la Clase IB comprende solo la isoforma PI3K γ . Estas enzimas son heterodímeros compuestos de una subunidad catalítica conocida como p110, con cuatro tipos: las isoformas alfa (α), beta (β), delta (δ) y gamma (γ), asociadas constitutivamente con una subunidad reguladora. Las dos primeras isoformas de p110 (α y β) se expresan de manera ubicua y están implicadas en la diferenciación y proliferación celular. Por consiguiente, las enzimas PI3K α y PI3K β se han estudiado ampliamente como dianas para el desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos.

De otro modo, las isoformas p110 δ y p110 γ se expresan principalmente en leucocitos y son importantes en la activación de la respuesta inmunitaria, tal como la migración de leucocitos, la activación de los linfocitos B y T y la desgranulación de los mastocitos. Por lo tanto, las isoformas PI3K δ y PI3K γ son muy importantes en las enfermedades respiratorias inflamatorias.

Actualmente, los derivados inhibidores de las enzimas PI3K conocidos en la técnica generalmente podrían inhibir dichas isoformas (isoformas alfa α , beta β , delta δ y gamma γ) y podrían actuar sobre los papeles individuales desempeñados en diversas enfermedades por dichas isoformas específicas.

Por lo tanto, se han desarrollado de forma extensa ensayos de actividad específica de inhibidores de Clase IA para una isoforma PI3K α , PI3K β , PI3K δ y PI3K γ específica antes que para las otras, para discernir el perfil adecuado para el tratamiento de trastornos asociados con los mecanismos de las enzimas PI3K. Dichos trastornos podrían, por ejemplo, incluir enfermedades respiratorias seleccionadas de tos crónica idiopática, variante del asma con tos, tos asociada a tumor torácico o cáncer de pulmón, tos vírica o posvírica, síndrome de tos de las vías respiratorias altas (STVRA) o tos por rinorrea posterior, o tos asociada a enfermedad por reflujo gastroesofágico, tanto ácido como no ácido, asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática (FPI), cardiopatía congestiva, sarcoidosis, infecciones (tal como tos ferina), infecciones víricas, entre ellas infecciones víricas del aparato respiratorio y reagudización vírica de enfermedades respiratorias; infecciones respiratorias no víricas, entre ellas aspergilosis y leishmaniosis; enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares que incluyen trombosis y aterosclerosis; neoplasias malignas hemáticas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide o artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

El documento EP0585913 A2 desvela derivados de isocromen-1-ona útiles para tratar enfermedades de las vías respiratorias, asma, enfermedades por alergias, inflamación o dolor.

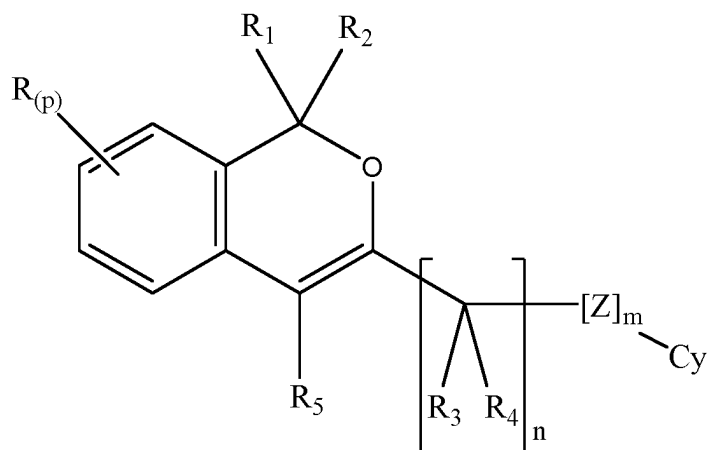
En el documento WO2013/012918 A1 se desvelan moduladores de la quinasa P13 que no tienen una cadena principal de isocumarina y su uso en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer, mientras que en el documento WO2012/151525 A1 se desvelan derivados de cromen-4-ona que son útiles como moduladores de la PI3 quinasa.

En vista del número de respuestas patológicas que están mediadas por las PI3K-quinasas, existe una necesidad continua de inhibidores de las enzimas PI3K que puedan ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos nuevos que son inhibidores de las isoformas PI3K α , PI3K β , PI3K δ y PI3K γ de las enzimas PI3K de Clase I que, por las razones anteriores, a menudo puede tener características terapéuticamente convenientes.

En particular, los compuestos de la invención pueden tener mucha más selectividad para la isoforma δ o para las isoformas γ y δ de la enzima PI3K, que por otras isoformas de la misma enzima.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, CY, Z, m, n y p son como se indican más adelante en la descripción detallada de la invención, que actúan como inhibidores de fosfoinositida 3-cinasas, a procedimientos para la preparación de los mismos, a composiciones farmacéuticas que los comprenden, solas o junto con uno o más principios activos, en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

La invención proporciona adicionalmente un dispositivo adecuado para el suministro de una composición farmacéutica de un compuesto de la invención.

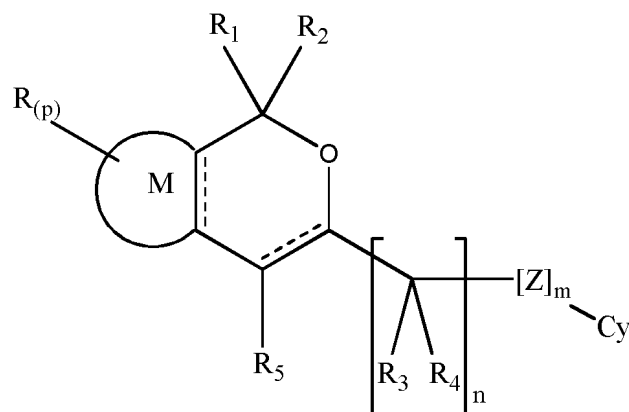
En un aspecto, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad caracterizada por hiperactividad de la enzima fosfoinositido-3-quinasa (PI3K) y/o en la que una inhibición de la actividad de PI3K es conveniente y, en particular, a través de la inhibición selectiva de la isoforma delta, o de las delta y gamma, de la enzima, por encima de las alfa y beta.

Además, la presente invención proporciona un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de cualquier enfermedad en la que sea conveniente una inhibición de la enzima PI3K, dicho procedimiento comprende administrar a un paciente que necesite tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

En particular, los compuestos de la invención, solos o combinados con otros principios activos pueden administrarse para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad del aparato respiratorio caracterizada por obstrucción inflamatoria de las vías respiratorias, tal como, por ejemplo, tos, asma, EPOC y FPI.

Será evidente para los expertos en la materia que los compuestos de acuerdo con la invención también pueden representarse mediante la siguiente fórmula general (I'')



(I'')

en la que R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, CY, Z, m, n y p son como se indican más adelante en la descripción detallada de la

invención, el enlace ----- es un doble enlace y el resto M es un resto arileno-diilo, específicamente un radical 1,2-fenileno-diilo.

Como alternativa, los valores del resto M pueden ser 3,4-, 2,3- o 4,5-tiofeno-diilo, 4,5-tiazoldiilo; sus análogos saturados o parcialmente insaturados.

- 5 Los compuestos que tienen dichos valores alternativos del resto M son, por ejemplo, 5-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-7H-tieno[2,3-c]piran-7-ona; 6-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-fenil-4H-tieno[3,2-c]piran-4-ona; 6-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-fenil-4H-pirano[3,4-d]tiazol-4-ona;

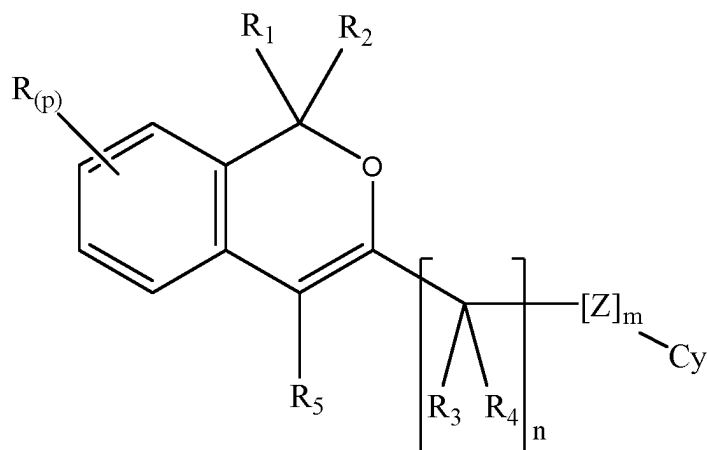
10 Más adelante en el presente documento, en la descripción de la ruta sintética para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención (esquemas 1 a 9), el resto M se representará como en la fórmula (I') anterior, en la que M pretende ser un radical 1,2-fenilendiilo.

Descripción detallada de la invención

La invención está dirigida a una clase de compuestos que actúan como inhibidores de las fosfoinosítido 3 quinasas (PI3K).

- 15 Dicha clase de compuestos inhibe la actividad o función de la Clase I de las PI3K, y más específicamente, son derivados inhibidores de la actividad o función de las isoformas PI3K α , PI3K β , PI3K γ y/o PI3K δ de la PI3K de Clase I.

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

- 20 cada R, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- OR₆;
- SR₆
- S(O)_q-R₈
- NR₁₀R₁₁
- 25 - halógeno
- alquilo (C₁-C₆);
- haloalquilo (C₁-C₆);
- cicloalquilo (C₃-C₇);
- cicloalquenilo (C₅-C₇);
- 30 - alquenilo (C₂-C₆);
- alquinilo (C₂-C₆);
- arilo sustituido o sin sustituir; y
- heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

- 35 R₃ y R₄, iguales o diferentes, cada vez que aparecen se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- H;
- alquilo (C₁-C₆); y
- haloalquilo (C₁-C₆);

R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- cicloalquilo (C₃-C₇);
- aril-alquilo (C₁-C₃);
- cicloalqueno (C₅-C₇);
- 5 - heterocicloalquilo (C₃-C₆) sustituido o sin sustituir
- arilo sustituido o sin sustituir; y
- heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R₆ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- H;
- 10 - alquilo (C₁-C₆);
- haloalquilo (C₁-C₆);
- hidroxialquilo (C₁-C₆);
- aminoalquilo (C₁-C₆);
- arilalquilo (C₁-C₆);
- 15 - alcanoilo (C₁-C₆)
- arilcarbonilo; y
- aril-alcanoilo (C₂-C₄)

Rs se selecciona entre el grupo que consiste en

- alquilo (C₁-C₆);
- 20 - haloalquilo (C₁-C₆);
- hidroxialquilo (C₁-C₆);
- aminoalquilo (C₁-C₆);
- arilo sustituido o sin sustituir;
- heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
- 25 - NR₁₂R₁₃

R₁₀, R₁₁, R₁₂ y R₁₃, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente, cada vez que aparecen, entre el grupo que consiste en H, aminoalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆) y alquilo (C₁-C₆), o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R₁₀ y R₁₁ o R₁₂ y R₁₃ pueden formar, un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros; Z, cuando está presente, es un átomo o un grupo seleccionado independientemente cada vez entre NH y NHC(O);

- 30 m es 1;
- n es 1 o 2;
- p es cero o un número entero que varía de 1 a 3;
- q es 1 o 2;

- Cy es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 9H-purin-6-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo; 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo; 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo; y 2-pirazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo, pirido[2,3-d]pirimidin-8-il-5-ona, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN, NR₁₀R₁₁, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionados entre fenilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-piridinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo y 2-, 4-, 5-tiazolilo;
- 35
- 40

o, cuando

m es cero;

n es 1 o 2;

- 45 p es cero o un número entero que varía de 1 a 3;
- q es 1 o 2;

entonces Cy es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en 7H-purin-7-ilo, 9H-purin-9-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo y pirido[2,3-d]pirimidin-8-il-5-ona, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), CN, NR₁₀R₁₁, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionados entre fenilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-piridinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo y 2-, 4-, 5-tiazolilo;

- 50

o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 55 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables", tal como se usa en el presente documento, se refiere a derivados de compuestos de fórmula (I) en los que el compuesto precursor se modifica adecuadamente convirtiendo cualquiera de los ácidos libres o grupos básicos, si están presentes, en la correspondiente sal de adición con cualquier base o ácido destinado habitualmente a ser farmacéuticamente aceptable.

Por tanto, los ejemplos adecuados de dichas sales pueden incluir sales de adición de ácidos minerales u orgánicos

de restos básicos, tales como grupos amino, así como sales de adición básicas minerales u orgánicas de restos ácidos, tales como grupos carboxílicos.

Los cationes de bases inorgánicas que pueden utilizarse adecuadamente para preparar sales dentro de la invención comprenden iones de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como potasio, sodio, calcio o magnesio.

- 5 Aquellas obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que funciona como una base, con un ácido inorgánico u orgánico para formar una sal comprenden, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido alcanforsulfónico, ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico y ácido cítrico.

Definiciones

- 10 La expresión "átomos de halógeno" como se usa en el presente documento incluye flúor, cloro, bromo y yodo, preferentemente cloro o flúor.

La expresión "alquilo (C_1-C_x)" donde x es un número entero mayor a 1, se refiere a grupo alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada en los que el número de átomos de carbono constituyentes está en el intervalo de 1 a x. Son grupos alquilo particularmente preferidos: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *tert*-butilo.

- 15 Las expresiones "haloalquilo (C_1-C_x)" se refieren a los grupos "alquilo (C_1-C_x)" definidos anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más átomos de halógeno, que pueden ser iguales o diferentes uno del otro.

Por tanto, los ejemplos de dichos grupos haloalquilo (C_1-C_x) pueden incluir grupos alquilo halogenados, polihalogenados o totalmente halogenados, por ejemplo grupos trifluorometilo o difluorometilo.

- 20 A modo de analogía, las expresiones "hidroxialquilo (C_1-C_x)" o "aminoalquilo (C_1-C_x)" se refieren a los grupos "alquilo (C_1-C_x)" definidos anteriormente, en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos hidroxilo (OH) o amino, respectivamente.

En la presente descripción, a menos que se proporcione de otro modo, la definición de aminoalquilo abarca grupos alquilo sustituidos con uno o más ($NR_{10}R_{11}$).

- 25 Con referencia al sustituyente R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} como se ha definido anteriormente, aquí se explica adicionalmente que cuando R_{10} y R_{11} o R_{12} y R_{13} se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros, al menos un átomo de carbono del anillo adicional en dicho radical heterocíclico puede estar reemplazado por al menos un heteroátomo o hetero-grupo (por ejemplo, N, NH, S u O) o puede portar un grupo sustituyente -oxo (=O). El radical heterocíclico mencionado puede estar opcionalmente sustituido
- 30 adicionalmente en los puntos disponibles en el anillo, en concreto, en un átomo de carbono o en un heteroátomo o hetero-grupo disponible para sustitución. Por lo tanto, Son ejemplos de dichos radicales de heterociclo: 1-pirrolidinilo, 1-piperidinilo, 4-morfolinilo, piperazin-4-il-2-ona, 4-metilpiperazin-1-ilo.

La expresión "cicloalquilo (C_3-C_y)", donde y es un número entero mayor a 3, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos saturados que contiene de 3 a y átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos no limitantes incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

- 35 La expresión "arilalquilo (C_1-C_x)" se refiere a un anillo arilo unido a grupos alquilo de cadena lineal o ramificados en los que el número de átomos de carbono constituyentes está en el intervalo de 1 a x, por ejemplo, fenilmetilo, feniletilo o fenilpropilo.

La expresión derivada "heterocicloalquilo (C_3-C_z)" se refiere a grupos cicloalquilo (C_3-C_z) monocíclico, saturados o parcialmente insaturados, en los que z es un número entero mayor a 3, en los que al menos un átomo de carbono del anillo está reemplazado por al menos un heteroátomo o hetero-grupo (por ejemplo, N, NH, S u O). Algunos ejemplos no limitantes de heterocicloalquilo (C_3-C_z) se representan mediante: radicales pirrolidinilo, imidazolidinilo, tiazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, dihidro- o tetrahidro-piridinilo, tetrahidropiranilo, piranilo, 2H- o 4H-piranilo, dihidro- o tetrahidrofuranóilo, 1,3-dioxolan-2-ilo. Los grupos heterocicloalquilo (C_3-C_z), como se ha definido

40 anteriormente, pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente en los puntos disponibles en el anillo, en concreto, en un átomo de carbono o en un heteroátomo o hetero-grupo disponible para sustitución. Por ejemplo, grupos tetrahidro-piridinilo, cuando están sustituidos adicionalmente, pueden estar sustituidos en el grupo -NH, tal como en los siguientes ejemplos: 1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-(ciclopropilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo;

- 50 La expresión "alqueno (C_2-C_x)" se refiere a cadenas de carbono, lineales o ramificadas, conjugadas o no conjugadas, con uno o más dobles enlaces, en configuración *cis* o *trans*, en las que el número de átomos está en el intervalo de 2 a x.

A modo de analogía, la expresión "cicloalqueno (C_5-C_y)", donde y es un número entero mayor a 5, se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos que contienen de 5 a y átomos de carbono en el anillo y uno o dos dobles enlaces, en los que el

cicloalqueno puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos, por ejemplo con grupos amino.

La expresión "alquino (C_2-C_x)" se refiere a cadenas de carbono lineales o ramificadas con uno o más triples enlaces, en las que el número de átomos está en el intervalo de 2 a x.

- 5 A modo de analogía, la expresión "aminoalquino (C_2-C_x)" se refieren a los grupos "alquino (C_2-C_x)" definidos anteriormente en los que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más grupos amino y en los que el grupo amino puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente con uno o más grupos alquilo (C_1-C_6).

El término "arilo" se refiere a sistemas de anillo mono, bi- o tri-cíclicos que tienen de 5 a 20, preferentemente de 5 a 15 átomos en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático.

- 10 El término "heteroarilo" se refiere a sistemas de anillo mono, bi- o tri-cíclicos con de 5 a 20, preferentemente de 5 a 15 átomos en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático y en los que al menos un átomo del anillo es un heteroátomo o grupo heteroaromático (por ejemplo, N, NH, S u O).

Los ejemplos de sistemas de anillo arilo o heteroarilo monocíclicos adecuados incluyen, por ejemplo, radicales fenilo, tienilo (también nombrado en el presente documento tiofen-ilo o tiofeno-ilo), pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, furanilo.

- 15

Los ejemplos de sistemas de anillo arilo o heteroarilo bicíclicos adecuados incluyen radicales naftalenilo, bifenilenilo, purinilo, pteridinilo, pirazolopirimidinilo, benzotriazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, isoindolilo, benzotiofenilo, benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, indenilo, dihidro-indenilo, dihidrobenzodioxepinilo, benzooxazinilo.

- 20 Los ejemplos de sistemas de anillo arilo o heteroarilo tricíclicos adecuados incluyen radicales fluorenilo, así como derivados benzo-condensados de los sistemas de anillo heteroarilo bicíclicos mencionados anteriormente.

La expresión "alcanoilo (C_1-C_x)", se refiere a grupos alquilcarbonilo (por ejemplo, alquil (C_1-C_x)-(CO) en los que x es un número entero mayor a 1), en los que el grupo "alquilo" tiene el significado definido anteriormente. Los ejemplos no limitantes incluyen acetilo, propanoilo, butanoilo.

- 25 El término "arilcarbonilo" se refiere a grupos aril-(CO)- en los que el grupo "arilo" tiene el significado definido anteriormente. Un ejemplo no limitante se representa mediante benzoilo.

La expresión "arilo-alcanoilo (C_2-C_x)" se refiere a un grupo arilalquilcarbonilo (C_2-C_x) en el que x es un número entero mayor a 2, en el que arilo y alquilo tienen el mismo significado definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes se representan mediante radicales fenilacetilo, fenilpropanoilo o fenilbutanoilo;

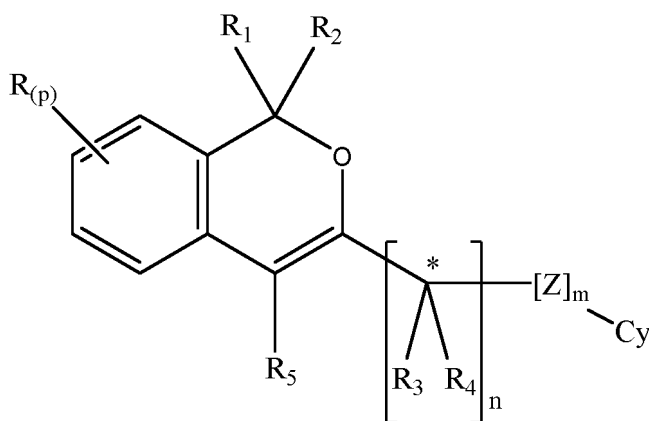
- 30 A modo de analogía, las expresiones "heteroarilalquilo (C_1-C_x)" y "cicloalquil (C_3-C_y)-alquilo (C_1-C_x)" se refieren a "alquilo (C_1-C_x)" sustituido respectivamente con uno o más grupos heteroarilo o cicloalquilo (C_3-C_y), como se ha definido anteriormente.

Los ejemplos de, por ejemplo, arilalquilo (C_1-C_6) incluyen fenilmetilo, también nombrado en el presente documento como bencilo. Los ejemplos de, por ejemplo, heteroarilalquilo (C_1-C_6) incluyen piridin-4-ilmetilo. Los ejemplos de, por ejemplo, cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) incluyen ciclopropilmetilo.

- 35 Como se usa en el presente documento, la expresión "sistema de anillo" se refiere a sistemas de anillo mono o bicíclicos que pueden ser saturados, parcialmente insaturados o insaturados, tales como arilo, cicloalquilo (C_3-C_7), heterocicloalquilo (C_3-C_6) o heteroarilo.

Será evidente para los expertos en la materia que los compuestos de fórmula (I) pueden contener al menos un centro estereogénico cuando R_3 y R_4 son diferentes, representados en concreto en la fórmula (IA) mediante el átomo de carbono con un asterisco (*), y por lo tanto pueden existir en forma de estereoisómeros ópticos.

- 40



(IA)

Quando los compuestos de acuerdo con la invención tienen dicho al menos un centro estereogénico, pueden existir en consecuencia como enantiómeros. Cuando los compuestos de acuerdo con la invención poseen dos o más centros estereogénicos, estos pueden existir adicionalmente en forma de diaestereoisómeros. Debe apreciarse que todos estos enantiómeros individuales, diaestereoisómeros y mezclas de los mismos en cualquier proporción están abarcados dentro del ámbito de la presente invención. La configuración absoluta (R) o (S) para carbono (*), cuando es un centro estereogénico, se asigna sobre la base de las normas de nomenclatura de Cahn-Ingold-Prelog basadas en las prioridades de los grupos.

Los atropisómeros son estereoisómeros resultantes de la rotación impedida en torno a enlaces individuales en los que la barrera de tensión estérica a la rotación es lo suficientemente alta para permitir el aislamiento de los conformeros (Bringmann G y col., *Angew. Chemie Int. Ed.* 44 (34), 5384-5427, 2005. doi: 10,1002/anie.200462661).

Oki definió los atropisómeros como conformeros que se interconvierten con una semidivida de más de 1000 segundos a una temperatura dada (Oki M, *Topics in Stereochemistry* 14, 1-82, 1983).

Los atropisómeros se diferencian de otros compuestos quirales en que, en muchos casos, pueden equilibrarse térmicamente mientras que en otras formas de isomerización de quiralidad normalmente solo es posible químicamente.

La separación de atropisómeros es posible mediante procedimientos de resolución quiral, tales como cristalización selectiva. En una síntesis atropo-enantioselectiva o atroposelectiva, un atropisómero se forma a expensas del otro. La síntesis atroposelectiva puede realizarse mediante el uso de auxiliares quirales como un catalizador de Corey Bakshi Shibata (CBS), un catalizador asimétrico derivado de prolina o mediante enfoques basados en el equilibrio termodinámico cuando una reacción de isomerización favorece un atropisómero sobre el otro.

Las formas racémicas de los compuestos de fórmula (I), así como los atropisómeros individuales (sustancialmente exentos de sus enantiómeros correspondientes) y mezclas atropisoméricas enriquecidas estereoisoméricamente se incluyen dentro del ámbito de la presente invención.

En una realización preferida, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (IA) como se ha definido anteriormente, en la que $n = 1$, R_3 tiene el mismo significado de antes excepto por H, R_4 es H y la configuración absoluta del carbono quiral (*) es (R).

En otra realización, la configuración preferida del carbono (*) es (S).

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) descritos en la presente invención están presentes como mezclas de diaestereoisómeros.

Un primer grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que:

- R_1 y R_2 se combinan para formar un grupo oxo ($=O$);
- R_3 se selecciona entre H y alquilo (C_1 - C_6);
- R_4 es H;
- R , R_5 , m , n , p , Z y Cy son como se han definido anteriormente.

Un grupo más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que:

- p es 0 o 1;

R no está presente o se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo (C₁-C₆);

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo, etilo y propilo;

R₄ es H;

5 R₅ se selecciona entre fenilo; fenilmetilo; 2-, 3- o 4-piridinilo; 5-tiazolilo; 2-, 3-, 4- o 5-tienilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, ciclohexenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo (C₁-C₆), OR₇, -S(O)_q-R₉, -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, hidroxialquilo (C₁-C₆), aminoalquilo (C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcanóilo (C₁-C₆), heterocicloalquilo (C₃-C₆) sustituido o sin sustituir, arilalquilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆) y NR₁₀R₁₁;

10 R₇ y R₁₄, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el mismo grupo de sustituyentes que se ha definido anteriormente para R₆;

R₉ se selecciona entre el mismo grupo de sustituyentes que se ha definido anteriormente para R₈; R₁₀, R₁₁, m, n, c, Z y Cy son como se han definido anteriormente.

15 Un grupo incluso más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que:

p es 0;

R no está presente;

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo, etilo y propilo;

20 R₄ es H;

R₅ se selecciona entre fenilo; fenilmetilo; 2-, 3- o 4-piridinilo; 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-tienilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor, bromo, metilo, metoxi, amino, dimetilamino, 4-morfolinosulfonilo, 4-(2-morfolinoetoxi), 4-morfolinometilo y 4-piperazinometilo; piperidin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-carbonilo, (2-(dimetilamino)etil)-carbonilo, acetilo, fenilmetilo, fenilmetoxi-carbonilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, bis(2-hidroxietil)aminometilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, (dimetilamino)propilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetilo, piperazin-2-ona-1-ilmetilo, ciclopropilmetilo, hidroxicarbonilo, piridin-4-ilmetilo; m, n, Z y Cy son como se han definido anteriormente.

Un segundo grupo preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que:

30 R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo, etilo y propilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre aril-alquilo (C₁-C₃); heterocicloalquilo (C₃-C₆ sustituido o sin sustituir; arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

35 Z, cuando está presente, es un átomo o grupo seleccionado cada vez independientemente entre NH y NHC(O),

R, R₁₀, R₁₁, Cy, m, n, p son como se han definido anteriormente.

Un segundo grupo más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que:

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo o etilo;

40 R₄ es H;

R₅ se selecciona entre un arilo que es fenilo; un aril-alquilo (C₁-C₃) que es fenilmetilo; un heteroarilo seleccionado entre 2-, 3- o 4-piridinilo; 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-tienilo; un heterocicloalquilo (C₃-C₆) seleccionado entre 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo y 4-ciclohexenilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre flúor, bromo, metilo, metoxi, dimetilamino, morfolinosulfonilo, morfolinoetoxi, morfolinometilo y piperazinometilo; 4-metilpiperazin-1-carbonilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetilo, piperazin-2-ona-1-ilmetilo, piridin-4-ilmetilo;

45 Z, cuando está presente, es un átomo grupo seleccionado cada vez independientemente entre NH y NHC(O);

m es 1;

Cy es un heteroarilo seleccionado entre el grupo de 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 9H-purin-6-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo; 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo; y 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo; 2-pirazinilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Cl, Br, F, I, metilo, trifluorometilo, CN; NH₂; NH-CH₃; N(CH₃)₂; 3-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo; 3-fluoro-5-hidroxifenilo; 1-(3-fluoro-4-hidroxifenilo); 6-, 5-, 4-hidroxipiridin-3-ilo, 6-, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-aminopiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-ilo, 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilo, 5-hidroxi-6-metilpiridin-3-ilo, 6-, 5-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo; 2-(acetamino)-(tiazol-5-ilo), 2-aminopirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-hidroxipirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-hidroxipirazin-2-ilo y 3-fluoro-4-isopropoxifenilo;

o, cuando

m es 0;

60 entonces Cy es un heteroarilo seleccionado entre el grupo de 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; y 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Cl, Br, F, I, metilo, trifluorometilo, CN; NH₂; NH-CH₃; N(CH₃)₂; 3-metil-1H-indazol-5-ilo,

1H-indazol-4-ilo; 3-fluoro-5-hidroxifenilo; 1-(3-fluoro-4-hidroxifenilo); 6-, 5-, 4-hidroxipiridin-3-ilo, 6-, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-aminopiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-ilo, 6-(metilsulfonyl)piridin-3-ilo, 5-hidroxi-6-metilpiridin-3-ilo, 6-, 5-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo; 2-(acetamino)-(tiazol-5-ilo), 2-aminopirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-hidroxipirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-hidroxipirazin-2-ilo y 3-fluoro-4-isopropoxifenilo; R, n, p son como se han definido anteriormente.

Un tercer grupo más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo o etilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre heterocicloalquilo (C₃-C₆) sustituido o sin sustituir, arilo sustituido o sin sustituir; y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

Cy es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, opcionalmente e independientemente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre: halógeno; -NR₁₂R₁₃; alquilo (C₁-C₆), arilo sustituido o sin sustituir; y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

Un grupo incluso más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo o etilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre el grupo de fenilo; 5-tiazolilo; 2-, 3-, 4- o 5-tienilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo; opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo (C₁-C₆), -C(O)NR₁₀R₁₁, COOR₁₄, aminoalquilo (C₁-C₆) sustituido o sin sustituir, alcanóilo (C₁-C₆), heteroarilalquilo (C₁-C₆), cicloalquil (C₃-C₇)-alquilo (C₁-C₆) y NR₁₀R₁₁;

Cy es 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre halógeno; -NR₁₂R₁₃, alquilo (C₁-C₆), fenilo y heteroarilo; dicho fenilo y heteroarilo a su vez opcionalmente e independientemente sustituidos adicionalmente con uno o más grupos seleccionados entre OR₇, halógeno, -NR₁₂R₁₃, -C(O)NR₁₂R₁₃, -NR₇C(O)R₉, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆), hidroxialquilo (C₁-C₆), R₇ y R₁₄, iguales o diferentes, se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el mismo grupo de sustituyentes que se ha definido anteriormente para R₆;

R₉ se selecciona entre el mismo grupo de sustituyentes que se ha definido anteriormente para R₈;

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, m, n, q, y son como se han definido anteriormente

o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

Un cuarto grupo más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo o etilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre cicloalqueno (C₅-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₆ sustituido o sin sustituir; arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

m es 1;

Cy es 9H-purin-6-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno; -NR₁₂R₁₃; alquilo (C₁-C₆), arilo sustituido o sin sustituir; y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R₁₂, R₁₃, n, q, y son como se han definido anteriormente;

o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

Un quinto grupo más preferido de compuestos es aquel de fórmula (I) en la que

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo o etilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre cicloalqueno (C₅-C₇), heterocicloalquilo (C₃-C₆ sustituido o sin sustituir; arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

m es 1;

Cy es pirimidin-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados independientemente entre: halógeno, -NR₁₂R₁₃, -CN, alquilo (C₁-C₆),

R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃, n, q, y son como se han definido anteriormente o sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos.

De acuerdo con realizaciones específicas, la presente invención proporciona los compuestos listados a continuación:

- 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 5 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 10 3-((9H-purin-6-iltio)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((9H-purin-6-iltio)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-((9H-purin-6-iltio)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-iltio)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-iltio)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 15 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona
 20 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona
 3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-isocromen-1-ona
 25 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 4-amino-8-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(9H-purin-6-ilamino)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 30 3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-((9H-purin-6-ilamino)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 35 3-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 40 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazo1-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 45 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 4-amino-6-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 50 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 55 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 60 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 65 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-ciclohexenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

- 3-(1-(4-amino-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(piridazin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)acetamida;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-2-ona;
 ácido 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carboxílico;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona;
 4-(1H-pirazol-4-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-amino-6-((1-(4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-fenil-3-(1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-fenil-3-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
 3-(1-(4-amino-3-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

- 3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 5 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 10 3-(1-(4-amino-3-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-3-sulfurpentafluoruro)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 15 5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)nicotinonitrilo;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-aminociclohex-1-en-1-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 20 3-(1-(4-amino-7H-pirrol-2,3-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona; 3-(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 4-fenil-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona; 4-fenil-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 2-amino-N-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida;
 25 3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazo-1-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 30 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 35 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-aminotiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1H-pirazo-1-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 40 4-amino-6-((1-(1-oxo-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-3-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo; 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 45 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 50 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 55 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)propil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 60 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 65 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-

isocromen-1-ona:

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isokromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isokromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(4-(dimetilamino)butanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1,2,3,4-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-karbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isokromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilazetidin-3-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-idroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetraidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-hidroksi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isokromen-1-ona:

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromena:

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-kloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-kloro-4-fenil-1H-isokromen-1-ona;
3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-4-fenil-1H-isokromen-1-ona

4-(1-(4-amino-5-(5-fluoro-5-hidroxiifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilet)l)-5-fluoro-4-tetrazol-1-iltisecromen-1-ona, 4-(1-(4-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilt)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxiifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilet)etil)-1H-isocromen-1-ona, enantiômeros individuais 1:

4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2:

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1:

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1:

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-idroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isokromen-1-ona

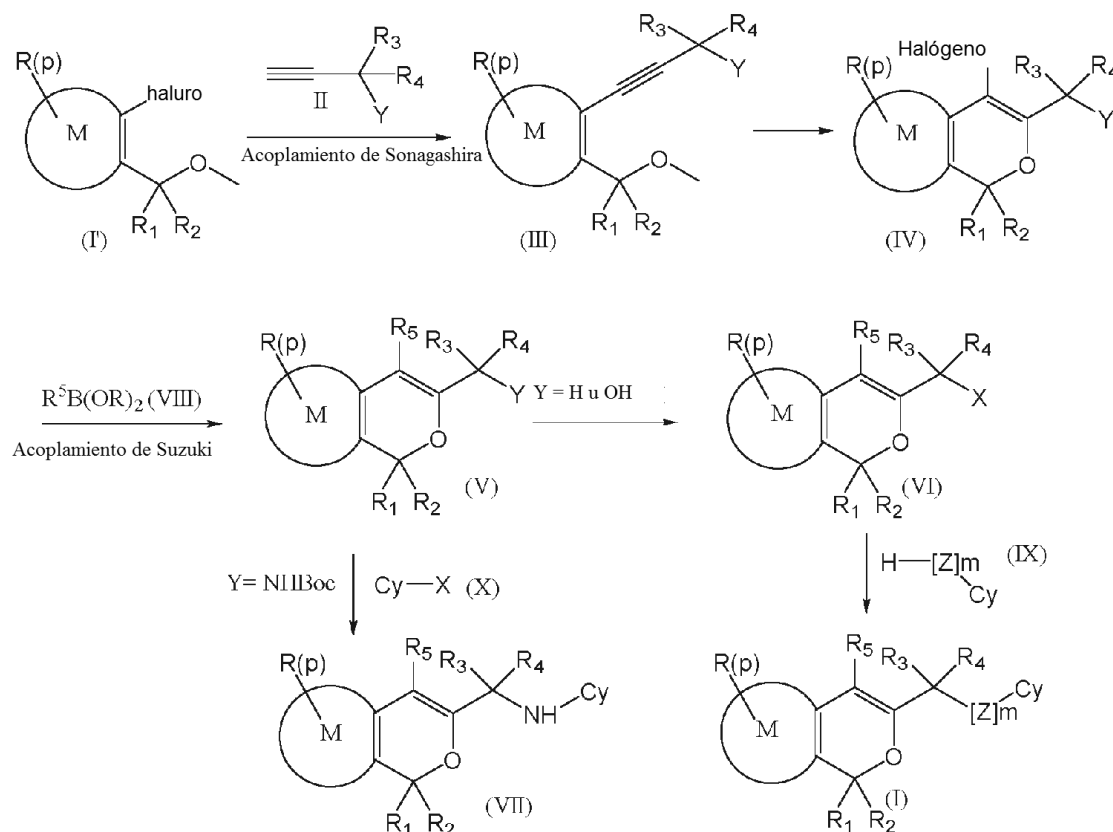
3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroksifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-

il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de fórmula (I), incluyendo todos los compuestos listados aquí anteriormente, pueden prepararse generalmente de acuerdo con el procedimiento indicado en los Esquemas que se muestran más adelante usando procedimientos generalmente conocidos. El resto M es un radical 1,2-fenilenodiilo opcionalmente sustituido con uno o más R(p).

ESQUEMA 1



Un éster de alfa-aril- o alfa-heteroaril-benzoato de fórmula (I') en la que R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (C=O) se hizo reaccionar con un alquino de fórmula (II) en condiciones de acoplamiento cruzado de Sonogashira adecuadas, en presencia de un catalizador de paladio como se describe en "Transition Metals for Organic Synthesis", 2ª ed. 1, 211-229, 2004.

Los alquino (II), tales como prop-2-in-1-ol y but-3-in-2-ol están disponibles en el mercado o sus derivados, tales como but-3-in-2-ilcarbamato de *tert*-butilo, puede prepararse de acuerdo con procedimientos bien conocidos.

El intermedio (III) puede ciclarse en el haluro correspondiente de fórmula (IV) por reacción con CuBr_2 en presencia de una base adecuada de acuerdo con Li, JH y col., Synthesis 3, 400-406, 2007, o usando yodo. El compuesto (IV) puede convertirse adicionalmente en (V) mediante un acoplamiento de Suzuki con ácido borónico o un éster adecuado $\text{R}_5\text{B}(\text{OR})_2$ (VIII). El ácido borónico y ésteres de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado.

- 5 Los compuestos de fórmula (VII), correspondientes a compuestos de fórmula (I) en la que $Z = \text{NH}$ y $m = 1$, pueden prepararse opcionalmente mediante la ruta sintética ilustrada en el Esquema 1 a partir del compuesto de fórmula (V).

Cuando el grupo Y representa un resto hidroxilo, el compuesto (V) se convierte en (VI), donde el grupo X representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de haluro, por reacción con un agente de halogenación adecuado, tal como PBr_3 .

- 10 Cuando el grupo Y representa hidrógeno, el compuesto (V) se convierte en (VI), donde el grupo X representa un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de haluro, por reacción con N-bromosuccinimida.

Finalmente, el compuesto (VI) se hizo reaccionar con un nucleófilo basado en nitrógeno o azufre (IX), tal como 9H-purin-6-amina, hidrato de 9H-purina-6-tiol, 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamatato de *tert*-butilo, 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina para dar el compuesto (I).

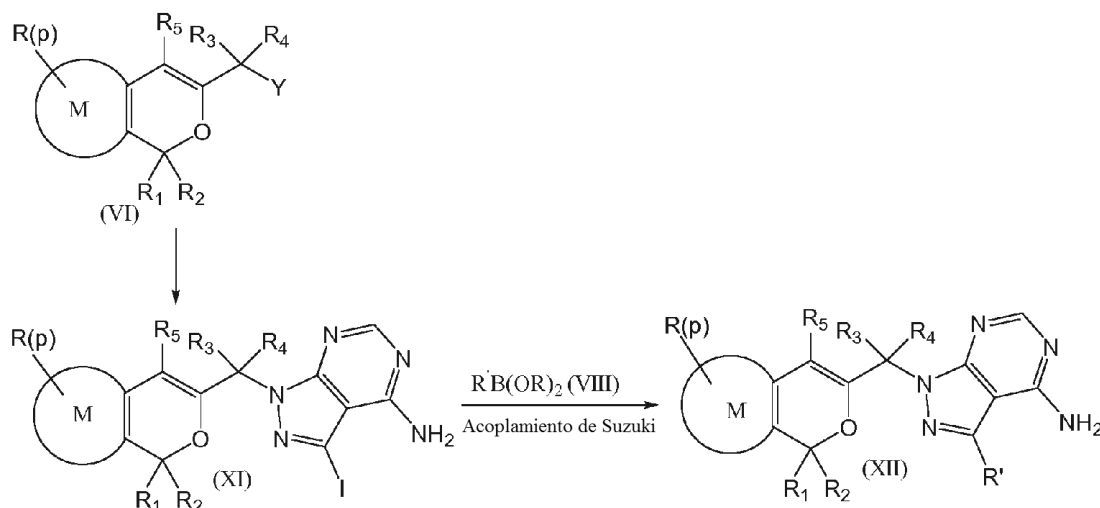
- 15 Cuando el grupo Y representa un grupo amino protegido con un grupo protector adecuado, tal como BOC, el compuesto (V) se desprotegió en condiciones ácidas y se hizo reaccionar con el derivado de haluro adecuado Cy-Cl (X) para dar el compuesto de fórmula (VII).

El esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 1-35, 43-45, 47, 50, 80-84, 104-110, 115-117, 122-124, 126 y 127.

- 20 Usando metodologías similares a las descritas en el Esquema 1, el compuesto (XII), correspondiente al compuesto (I) en el que $m = 0$ (Z está ausente) y Cy es un 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidinilo opcionalmente sustituido, puede sintetizarse como se indica en el Esquema 2 a partir del compuesto (VI) y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina disponible en el mercado para dar el compuesto (XI) que puede convertirse adicionalmente en el compuesto (XII) por medio de un acoplamiento de Suzuki. El ácido borónico y ésteres de fórmula (VIII) están disponibles en el mercado.

- 25 Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 35-42, 46, 48-49, 51, 54, 58, 63, 72-73, 79, 111, 118-120, 125, 133, 161-165 y 175.

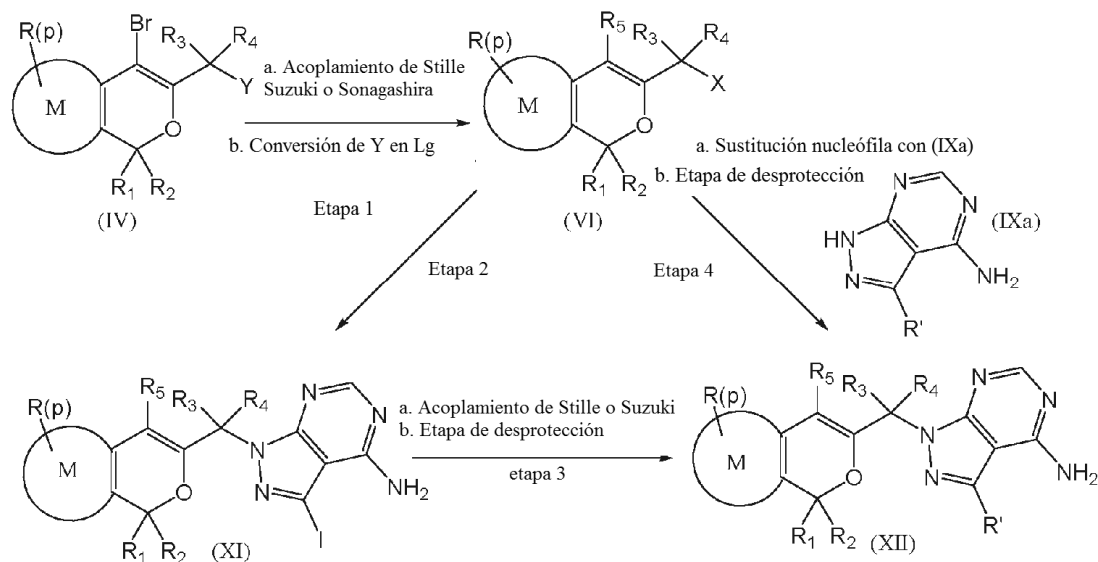
ESQUEMA 2



- 30 En otra realización de la presente invención, el compuesto (XII) puede prepararse de acuerdo con el ESQUEMA 2a tanto a partir del compuesto (XI) por medio de una reacción de acoplamiento cruzado de Stille, Suzuki (ESQUEMA 2a, etapa 3a), usando un reactivo de organo estaño u organo boro adecuado (VIII) y un catalizador de paladio, como a partir del compuesto (VI) mediante una sustitución nucleófila usando un nucleófilo basado en nitrógeno (IXa), tal como una 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina opcionalmente sustituida (ESQUEMA 2a, etapa 4a). El compuesto (VI) donde X es un grupo saliente adecuado (Lg), tal como un átomo de haluro, puede prepararse a partir del compuesto (IV) mediante una reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki, Stille o Sonogashira (ESQUEMA 2a, Etapa 1a), seguido de sustitución del resto hidroxilo con un agente de halogenación adecuado, tal como, por ejemplo, PBr_3 (ESQUEMA 2a, etapa 1b). Algunos compuestos (XII) pueden contener un grupo hidroxilo o amino protegido que después se retiraron por procedimientos bien conocidos (ESQUEMA 2a, etapa 3b y 4b).

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 52-53, 56-57, 59-62, 68-71, 85-103, 112-114, 131-132, 144-149, 152-153, 159-160.

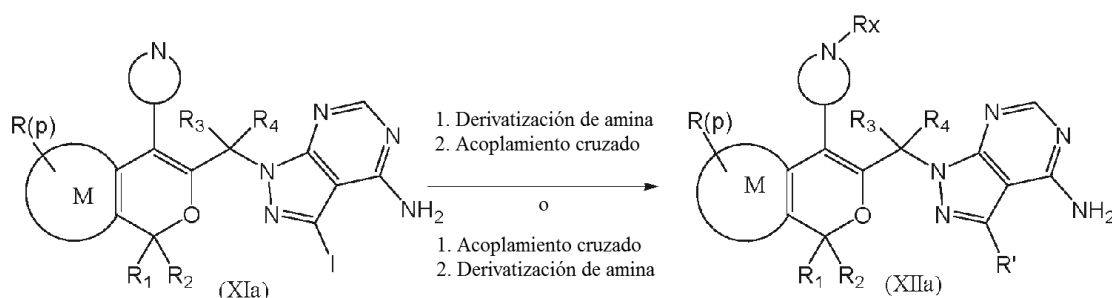
ESQUEMA 2a



- 5 De acuerdo con el ESQUEMA 3, los compuestos de fórmula (XIa), en la que R1 y R2 se combinan para formar un grupo oxo (C=O), pueden prepararse de un modo similar al del compuesto (XI), donde R5 es un grupo heterocicloalquilo (C₃-C₆) que contiene una amina secundaria adecuada -NH. El compuesto (XIa) puede convertirse en el compuesto de fórmula (XIIa), en la que Rx es un sustituyente adecuado como antes por medio de una secuencia de dos reacciones que consiste en una reacción de derivatización de amina (etapa 1), en condiciones de aminación reductora con un compuesto de carbonilo adecuado, o como alternativa por medio de un acoplamiento de amida con un ácido carboxílico adecuado, seguido de un acoplamiento cruzado de Suzuki con un ácido borónico adecuado (etapa 2). Para la preparación de algunos compuestos (XIa) el procedimiento puede invertirse.
- 10

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 65-66, 150-151, 154-157, 171-174.

15 ESQUEMA 3



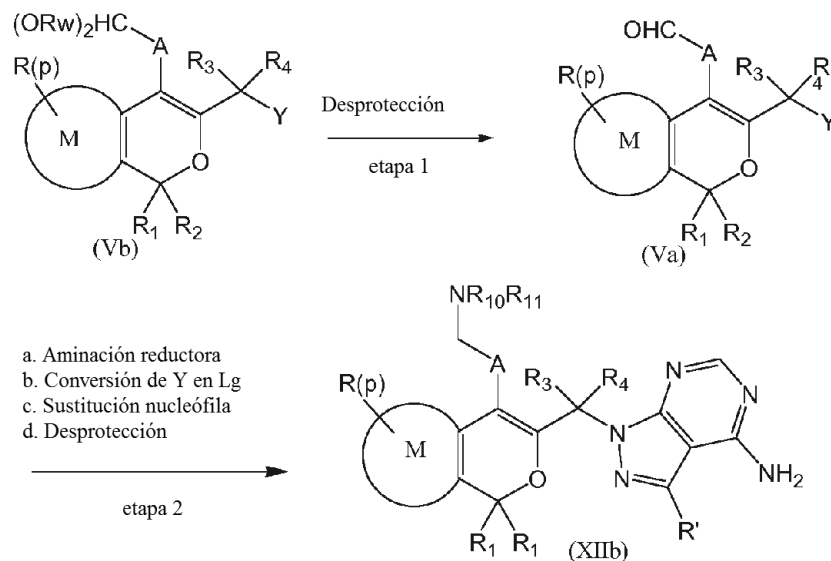
En una realización de la presente invención, el compuesto (Va), en el que R1 y R2 se combinan para formar un grupo oxo (C=O) e Y representa un grupo hidroxilo, y R5 es un arilo o un grupo heteroarilo A; sustituido con un resto aldehído, puede prepararse a partir del compuesto (IV) de un modo similar al ESQUEMA 1, tanto por medio de un acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico adecuado CHO-A-B(OR₂)₂, o como alternativa, a partir de la desprotección del compuesto (Vb) en condiciones ácidas (Esquema 4, etapa 1). El compuesto de fórmula (Vb) puede prepararse a partir del compuesto (IV) por medio de un acoplamiento de Suzuki con un ácido o éster borónico adecuado (RwO)₂CH-A-B(OR₂)₂, que contiene un aldehído protegido. El compuesto (Va) puede convertirse en el compuesto (XIb) por aminación reductora con un amina primaria o secundaria adecuada (ESQUEMA 4, Etapa 2a), seguido de introducción de un grupo saliente adecuado (Lg), tal como un átomo de bromo (ESQUEMA 4, Etapa 2b), y finalmente reacción con un nucleófilo adecuado (IX) (ESQUEMA 4, Etapa 2c). Los compuestos (XIb) pueden contener un grupo hidroxilo protegido que después se retira por procedimientos bien conocidos (ESQUEMA 4, Etapa 2d).

20

25

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 134-135, 139-142.

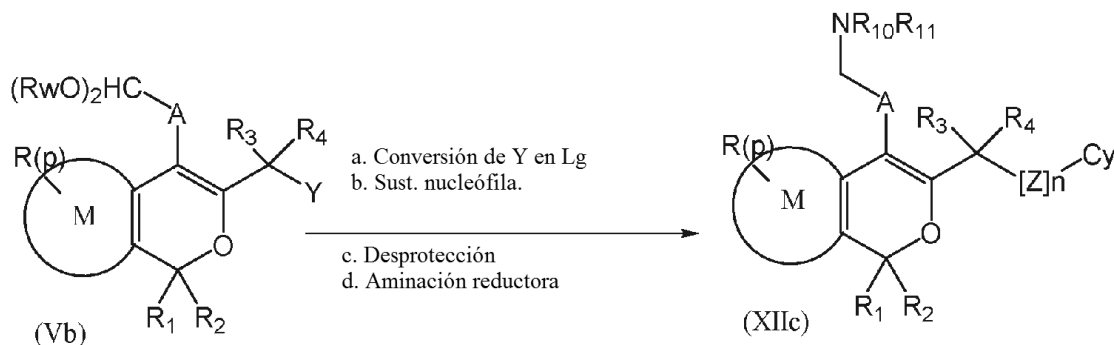
ESQUEMA 4



Como alternativa, de acuerdo con el ESQUEMA 5, el compuesto (Vb), en el que R1 y R2 se combinan para formar un grupo oxo (C=O) e Y representa un grupo hidroxilo, puede transformarse en el compuesto (XIIc), por medio de la conversión de Y en un grupo saliente adecuado (Lg), tal como un átomo de bromo (etapa a), seguido de una sustitución nucleófila con un nucleófilo basado en nitrógeno adecuado (IX) (etapa b), desprotección del resto carbonilo en condiciones ácidas (etapa c) y finalmente aminación reductora con una amina adecuada en presencia de un agente reductor, tal como triacetoxiborohidruro sódico.

Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 67, 73-77, 143.

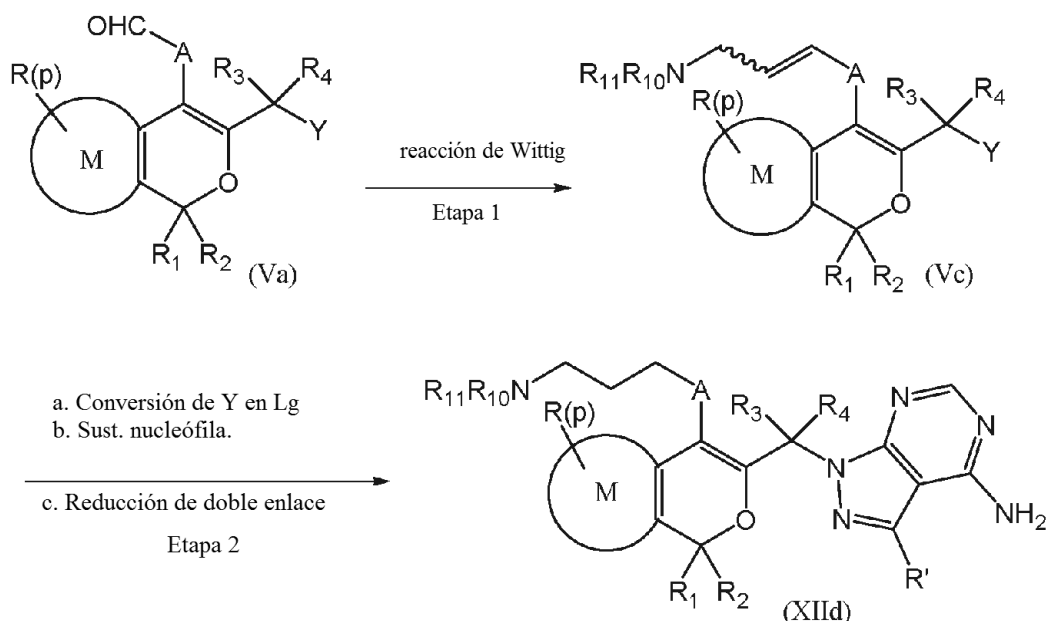
ESQUEMA 5



En otra realización de la presente invención, el compuesto (Va) en el que R1 y R2 se combinan para formar un grupo oxo (C=O) e Y representa un grupo hidroxilo, puede convertirse en el compuesto (Vc) por medio de una reacción de Wittig con un bromuro de trifenilfosfonio adecuado (ESQUEMA 6, etapa 1). Después, el compuesto (Vc) se convierte en el compuesto (XIIId) por medio de la conversión de Y en un grupo saliente adecuado, tal como un átomo de bromo (ESQUEMA 6, etapa 2a), seguido de una sustitución nucleófila con un nucleófilo basado en nitrógeno adecuado (IX) (ESQUEMA 6, etapa 2b) y finalmente reducción del doble enlace con un agente reductor adecuado, tal como trietilsilano en presencia de Pd/C.

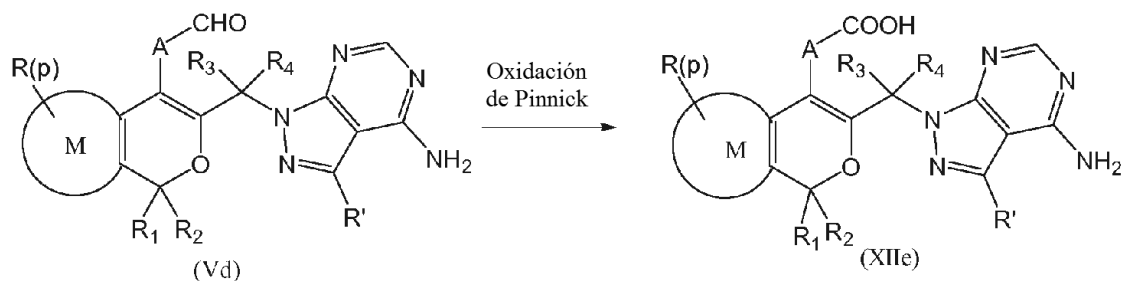
Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto de los ejemplos 137 y 138.

ESQUEMA 6



De acuerdo con el ESQUEMA 7, el compuesto (Vd), en el que R_1 y R_2 se combinan para formar un grupo oxo ($C=O$), en el que R_5 es A que es un espaciador de heteroarilo A, puede convertirse en el compuesto (XIle) por medio de una oxidación de Pinnick (Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis, Laszlo Kurti, Barbara Czako, Elsevier, Academic Press, 2005). El compuesto (Vd) puede prepararse a partir del compuesto (Vb) de acuerdo con la etapa a, b y c del ESQUEMA 5. Este esquema proporciona una ruta sintética para la preparación del compuesto del ejemplo 78.

ESQUEMA 7



Los compuestos enantioméricamente puros 46a/b, 49a/b, 67a/b, 68a/b, 76a/b, 137a/b, 138a/b, 166a/b, 167a/b, 168a/b, 169a/b, 176a/b pueden prepararse a partir de los racematos correspondientes por medio de separación quiral de los compuestos de racemato precursores o los análogos finalmente protegidos, seguido de una etapa de protección adecuada.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la actividad de quinasa, en particular, la actividad de la PI3-quinasa. En términos generales, los compuestos que son inhibidores de PI3K pueden ser útiles en el tratamiento de muchos trastornos asociados con mecanismos de las enzimas PI3K.

En una realización, los trastornos que pueden tratarse mediante los compuestos de la presente invención incluyen enfermedades respiratorias seleccionadas de tos crónica idiopática, variante del asma con tos, tos asociada a tumor torácico o cáncer de pulmón, tos vírica o posvírica, síndrome de tos de las vías respiratorias altas (STVRA) o tos por rinorrea posterior, o tos asociada a enfermedad por reflujo gastroesofágico, (reflujo tanto ácido como no ácido), asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad pulmonar intersticial, (tal como fibrosis pulmonar idiopática (FPI)), cardiopatía congestiva, sarcoidosis, infecciones (tal como tos ferina), asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fibrosis pulmonar idiopática (FPI); infecciones víricas (entre ellas infecciones víricas del aparato respiratorio y reagudización vírica de enfermedades respiratorias; infecciones respiratorias no víricas, entre ellas aspergilosis y leishmaniosis; enfermedades alérgicas que incluyen rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias que incluyen artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios que incluyen la enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares que incluyen trombosis y aterosclerosis; neoplasias malignas hemáticas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis;

insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, incluyendo dolor asociado con artritis reumatoide o artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia poshepática, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio (traumatismo), neuralgia del trigémino y dolor central.

5 En otra realización, el trastorno que puede tratarse con el compuesto de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en tos crónica idiopática, variante del asma con tos, tos asociada a tumor torácico o cáncer de pulmón, tos vírica o posvírica, síndrome de tos de las vías respiratorias altas (STVRA), tos por rinorrea posterior, tos asociada a enfermedad por reflujo gastroesofágico (tanto reflujo ácido como no ácido), asma, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial (tal como fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

10 En una realización adicional, el trastorno se selecciona del grupo de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar idiopática (FPI), tos y tos crónica.

Los compuestos de la invención se pueden usar en procedimientos de tratamiento que comprenden administrar una cantidad segura y eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un paciente que lo necesite. Como se usa en el presente documento, "cantidad segura y eficaz" en referencia a un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo u otro agente farmacéuticamente activo significa una cantidad del compuesto suficiente para tratar la afección del paciente pero lo suficientemente baja como para evitar efectos secundarios graves y que, aun así, un experto en la materia puede determinar de forma rutinaria. Los compuestos de fórmula (I) o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden administrarse una vez o según una pauta posológica en la que se administra una serie de dosis a intervalos variables durante un periodo dado. Las dosificaciones diarias típicas pueden variar dependiendo de la vía de administración particular elegida.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula (I) en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, XVII Ed., Mack Pub., N.Y., EE. UU.

25 La administración de los compuestos de la presente invención y sus composiciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, por vía oral, vía nasal, vía parenteral (vía subcutánea, por vía intravenosa, vía intramuscular, vía intraesternal y por infusión), por inhalación, por vía rectal, vía vaginal, vía tópica, de forma local, por vía transdérmica y por administración ocular.

30 Para administrar los compuestos de la invención pueden usarse diversas formas de dosificación orales sólidas, entre ellas formas sólidas tales como comprimidos, cápsulas de gelatina, cápsulas, comprimidos oblongos, gránulos, pastillas para chupar y polvos a granel. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o combinados con diversos vehículos, diluyentes (tales como sacarosa, manitol, lactosa, almidones) y excipientes conocidos farmacéuticamente aceptables, entre ellos agentes de suspensión, solubilizantes, agentes tamponantes, aglutinantes, disgregantes, conservantes, colorantes, aromatizantes, lubricantes. Las cápsulas, comprimidos y geles de liberación temporal también son ventajosos para administrar los compuestos de la presente invención.

35 Para administrar los compuestos de la invención también pueden usarse diversas formas de dosificación orales líquidas, entre ellas soluciones acuosas y no acuosas, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires. Dichas formas de dosificación también pueden contener diluyentes inertes adecuados conocidos, tales como agua y excipientes adecuados conocidos, tales como conservantes, agentes humectantes, edulcorantes, aromatizantes, así como agentes para emulsionar y/o suspender los compuestos de la invención. Los compuestos de la presente invención pueden inyectarse, por ejemplo, por vía intravenosa, en forma de una solución isotónica estéril. Además, son posibles otras preparaciones.

Los supositorios para la administración rectal de los compuestos de la invención pueden prepararse mezclando el compuesto con un excipiente adecuado, tal como manteca de cacao, salicilatos y polietilenglicoles.

45 Además, se conocen formulaciones para la administración vaginal que pueden estar en forma de crema, gel, pasta, espuma o fórmula en aerosol que contengan, además del principio activo, vehículos adecuados.

Para la administración tópica, la composición farmacéutica puede estar en forma de cremas, pomadas, linimentos, lociones, emulsiones, suspensiones, geles, soluciones, pastas, polvos, pulverizadores y gotas adecuadas para la administración a la piel, el ojo, el oído o la nariz. La administración tópica también puede implicar la administración transdérmica por medios tales como parches transdérmicos.

50 Para el tratamiento de las enfermedades de las vías respiratorias, los compuestos de acuerdo con la invención se administran preferentemente por inhalación.

Las preparaciones inhalables incluyen polvos inhalables, aerosoles dosificadores que contienen propulsor o formulaciones inhalables sin propulsor.

55 Para la administración como polvo seco, pueden utilizarse inhaladores de dosis única o múltiples de la técnica anterior. En ese caso, el polvo puede llenarse en cápsulas, cartuchos o envases tipo blíster de gelatina, plástico u otros, o en

un depósito.

Puede añadirse a los compuestos en polvo de la invención un diluyente o vehículo, generalmente no tóxico y químicamente inerte para los compuestos de la invención, por ejemplo lactosa o cualquier otro aditivo adecuado, para mejorar la fracción respirable.

- 5 Los aerosoles para inhalación que contienen gas propulsor, tal como hidrofluoroalcanos, pueden contener los compuestos de la invención tanto en solución como en forma dispersa. Las formulaciones impulsadas por propulsor también pueden contener otros ingredientes, tales como codisolventes, estabilizantes y, opcionalmente, otros excipientes.

- 10 Las formulaciones inhalables sin propulsor que comprenden los compuestos de la invención pueden estar en forma de soluciones o suspensiones en un medio acuoso, alcohólico o hidroalcohólico, y pueden suministrarse mediante nebulizadores a chorro o ultrasónicos conocidos de la técnica anterior, o mediante nebulizadores de fina nebulización tales como RespiMat®.

- 15 Los compuestos de la invención pueden administrarse como agente activo único o en combinación con otros principios activos farmacéuticos, incluyendo los usados en la actualidad en el tratamiento de trastornos respiratorios, por ejemplo, agonistas beta₂, agentes antimuscarínicos, inhibidores corticosteroides de quinasas activadas por mitógeno (P38 MAP quinasas), inhibidores de la subunidad beta de la quinasa del factor nuclear kappa-B (IKK2), inhibidores de la elastasa de neutrófilos humanos (HNE), inhibidores de fosfodiesterasa 4 (PDE4), moduladores de leucotrienos, agentes antiinflamatorio no esteroideos (AINE) y reguladores de la mucosidad.

- 20 Las dosificaciones de los compuestos de la invención dependen de una diversidad de factores que incluyen la enfermedad particular a tratar, la gravedad de los síntomas, la vía de administración, la frecuencia del intervalo de dosificación, el compuesto particular utilizado, la eficacia, el perfil toxicológico y el perfil farmacocinético del compuesto.

Ventajosamente, los compuestos de fórmula (I) pueden administrarse, por ejemplo, a una dosificación comprendida entre 0,001 y 1000 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 500 mg/día.

- 25 Cuando los compuestos de fórmula (I) se administran por vía inhalatoria, se proporcionan preferentemente a una dosificación comprendida entre 0,001 y 500 mg/día, preferentemente entre 0,1 y 200 mg/día.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

PREPARACIONES DE INTERMEDIOS Y EJEMPLOS

Los nombres químicos de los compuestos se generaron con Structure To Name Enterprise 10.0 Cambridge Software.

Abreviaturas

- 30 Et₂O = éter dietílico; Et₃N = trietilamina; DCE = 1,2-dicloroetano; TEA = trietilamina; DCC = N,N'-Diciclohexilcarbodiimida; HOBt = Hidroxibenzotriazol; HATU = Hexafluorofosfato de (dimetilamino)-N,N-dimetil(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-ilo)metaniminio; HBTU = Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; EDC = Clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; DMF = dimetilformamida; EtOAc = Acetato de etilo;
- 35 TA = temperatura ambiente; THF = tetrahidrofurano; DCM = diclorometano; MeOH = alcohol metílico; EtOH = alcohol etílico; LHMDs = Bis(trimetilsilil)amida de litio; m-CPBA = Ácido meta-cloroperoxisulfónico; TFA = Ácido trifluoroacético; CL-EM = Cromatografía líquida/espectrometría de masas; HPLC = Cromatografía líquida de alta presión; MPLC = Cromatografía líquida de media presión; SFC = Cromatografía de fluidos supercríticos; dppf = 1,1'-Bis(difenilfosfino) ferroceno; X-Phos-Pd-G2 = Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II); S-Phos-Pd-G2 = Cloro(2-diciclohexilfosfino-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II); DIEA o DIPEA = N,N-Diisopropiletilamina; MeCN = Acetonitrilo; MTBE = *tert*-Butil metil éter; Ac₂O = anhídrido acético; AcCl = cloruro de acetilo; HBTU = Hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio; TBDMSCl = *tert*-Butil(cloro)dimetilsilano; DMSO = Dimetilsulfóxido; BoC₂O = Dicarbonato de di-*tert*-butilo; UPLC = Cromatografía
- 45 líquida de ultra rendimiento.

Detalles experimentales generales

Caracterización de RMN:

- 50 Los espectros de RMN ¹H se realizaron en un espectrómetro Varian MR-400 funcionando a 400 MHz (frecuencia de protón), equipado con: un serpentín de gradiente z autoprotegido de 5 mm con cabezal de sonda de banda ancha 1H/nX para detección inversa, una unidad de canal de bloqueo digital de deuterio, una unidad de detección digital en cuadratura con desplazamiento de frecuencia de la aparición del transmisor, o en espectrómetros Agilent VRMNS-500 o un Bruker Avance 400. El desplazamiento químico se indica en valores δ en ppm relativos a trimetilsilano (TMS) como patrón interno. Las constantes de acoplamiento (valores de J) se dan en hercios (Hz) y las multiplicidades se indican usando las siguientes abreviaturas (s = singlete, d = doblete, t = triplete, c = cuadruplete, m = multiplete, a =

ancho, nd = no determinado.

Procedimientos analíticos de CL/UV/EM

Se estima que los tiempos de retención de CL/EM se ven afectados por un error experimental de $\pm 0,5$ min.

CL/UV/EM - Procedimiento 1

5 Instrumento de CL: HPLC Alliance Waters (o equivalente)

Columna: Kinetex 2,6 μm , C18, 100A, 100 x 4,6 mm (Phenomenex)

Temperatura de la columna ($^{\circ}\text{C}$): 50,0

Fase móviles: HCOONH_4 0,025 M pH 3 (A); Acetonitrilo (B)

Flujo (ml/min): 2,0 (dividido en EM 1:10)

10 Tiempo de parada (min): 17,0

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	80,0	20,0
10,00	20,0	80,0
12,00	20,0	80,0
14,00	80,0	20,0
17,00	80,0	20,0

Detección de UV: canal 1, 245 nm; canal 2, 254 nm

Volumen de inyección (μl): 5,00

Disolvente de la muestra: Acetonitrilo

15 Instrumento de EM: Waters Quattro Micro API (o equivalente)

Polaridad EN+

Capilaridad (kV) 3,20

Cono (V) 20,00

Extractor (V) 2,00

20 Lente RF (V) 0,3

Polaridad EN-

Capilaridad (kV) 3,20

Cono (V) 20,00

Extractor (V) 3,00

25 Lente RF (V) 0,3

Temperatura de la fuente ($^{\circ}\text{C}$) 110

Temperatura de desolvatación ($^{\circ}\text{C}$) 210

Flujo de gas de cono (L/Hr) 150

Flujo de gas de desolvatación (L/Hr) 650

30 Duración del análisis (seg): 1,00

Retraso entre análisis (seg): 0,10

Intervalo de masas: 125 a 1000

CL/UV/EM- Procedimiento 2

Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente)

35 Columna: Kinetex 1,7 μm , XB-C18, 100A, 100 x 2,1 mm (Phenomenex)

Temperatura de la columna ($^{\circ}\text{C}$) 50,0

Fase móviles: HCOONH_4 0,025 M, pH3 (A); Acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico (B); Flujo (ml/min) 0,65 (dividido en EM 1:3); Tiempo de parada (min) 10,0

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	80,0	20,0
5,50	20,0	80,0
7,50	20,0	80,0
8,00	80,0	20,0
10,00	80,0	20,0

Detección de UV: DAD
intervalo de adquisición UV (nm): 210-400
Volumen de inyección (ul) - 2,00
5 Disolventes de la muestra: Acetonitrilo

Instrumento de EM: Waters ZQ (o equivalente)

Polaridad EN+

10 Capilaridad (kV) 3,00
Cono (V) 20,00
Extractor (V) 3,00
Lente RF (V) 1,0

Polaridad EN-

15 Capilaridad (kV) 3,00
Cono (V) 20,00
Extractor (V) 3,00
Lente RF (V) 1,0
Temperatura de la fuente (°C) 110
Temperatura de desolvatación (°C) 210
20 Flujo de gas de cono (L/Hr) 150
Flujo de gas de desolvatación (L/Hr) 650
Intervalo de masas: 100 a 950
Tiempo de análisis (seg): 0,32

CL/UV/EM- Procedimiento 3

Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente)

25 Columna: : Kinetex 1,7 µm, PFP, 100A, 100 x 2,1 mm (Phenomenex)
Temperatura de la columna (°C) 55,0
Fase móviles: HCOONH₄ 0,025 M pH 3 (A); Acetonitrilo (B)
Flujo (ml/min) 0,45 (dividido en EM 1:3)
Tiempo de parada (min) 10,0

30

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	85,0	15,0
5,00	55,0	45,0
5,50	20,0	80,0
6,50	20,0	80,0
7,00	85,0	15,0
10,0	85,0	15,0

Detección de UV: DAD
intervalo de adquisición UV (nm): 210-400

Volumen de inyección (ul) - 2,00
Disolventes de la muestra: Acetonitrilo

Instrumento de EM: Waters ZQ (o equivalente)

Polaridad EN+

- 5 Capilaridad (kV) 3,00
Cono (V) 20,00
Extractor (V) 3,00
Lente RF (V) 1,0

Polaridad EN-

- 10 Capilaridad (kV) 3,00
Cono (V) 20,00
Extractor (V) 3,00
Lente RF (V) 1,0
Temperatura de la fuente (°C) 110
15 Temperatura de desolvatación (°C) 210
Flujo de gas de cono (L/Hr) 150
Flujo de gas de desolvatación (L/Hr) 650
Intervalo de masas: 100 a 950
Tiempo de análisis (seg): 0,32

20 **CL/UV/EM- Procedimiento 4**

Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente) interconectado con el detector 2996 PDA

Columna: Acquity UPLC, BEH, C18, 1,7 um, 50 x 2,1 mm
Temperatura de la columna (°C) 30,0
Fase móviles: 95:5 de H₂O:ACN+(0,1 % de HCOOH) (A); 5:95 de H₂O:ACN+(0,1 % de HCOOH) (B)
25 Flujo (ml/min) 0,6 (dividido en EM 1:6)
Tiempo de parada (min) 3,5

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	100	0
0,50	100	0
2,20	0,0	100,0
2,70	0,0	100,0
2,90	100	0

- 30 Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20); Volumen de inyección (ul) - 1,00
Disolventes de la muestra: DMSO: MeOH: ACN, proporción 1:3:3

Instrumento de EM: Waters ZQ (o equivalente)

Polaridad EN

- 35 Capilaridad (kV) 3,20
Cono (V) 25,00
Extractor (V) 3,00
Lente RF (V) 0,1

Polaridad EN-

- 40 Capilaridad (kV) 3,40
Cono (V) 24,00
Extractor (V) 2,00
Lente RF (V) 0,2

Temperatura de la fuente (°C) 130
 Temperatura de desolvatación (°C) 400
 Flujo de gas de cono (L/Hr) 80
 Flujo de gas de desolvatación (L/Hr) 800
 Intervalo de masas: de 60 a 1200
 Tiempo de análisis (seg): 0,4

5

CL/UV/EM- Procedimiento 5

Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente) interconectado con el detector 2996 PDA

Columna: Acquity UPLC, BEH, C18, 1,7 μ m, 50 x 2,1 mm
 Temperatura de la columna (°C) 30,0
 Fase móviles: 95:5 de H₂O:ACN+(0,1 % de HCOOH) (A); 5:95 de H₂O:ACN+(0,1 % de HCOOH) (B)
 Flujo (ml/min) 0,6 (dividido en EM 1:6)
 Tiempo de parada (min) 3,5

10

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	100	0
0,50	100	0
10,0	0,0	100,0
11,0	0,0	100,0
12,0	100	0

15

Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20)
 Volumen de inyección (ul) - 1,00
 Disolventes de la muestra: DMSO: MeOH: ACN, proporción 1:3:3

Instrumento de EM: Waters ZQ (o equivalente)20 Polaridad EN

Capilaridad (kV) 3,20
 Cono (V) 25,00
 Extractor (V) 3,00 FI
 Lente (V) 0,1

25 Polaridad EN-

Capilaridad (kV) 3,40
 Cono (V) 24,00
 Extractor (V) 2,00
 Lente RF (V) 0,2

30

Temperatura de la fuente (°C) 130
 Temperatura de desolvatación (°C) 400
 Flujo de gas de cono (L/Hr) 80
 Flujo de gas de desolvatación (L/Hr) 800
 Intervalo de masas: de 60 a 1200

35

Tiempo de análisis (seg): 0,4

CL/UV/EM - Procedimiento 6

Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente) interconectado con el detector 2996 PDA. Columna: Acquity UPLC CSH, C18, 1,7 μ m, 130A, 50 x 2,1 mm. Temperatura de columna (°C) 50,0. Fase móviles: HCOONH₄ 0,025 M, pH 3 (A); ACN + 0,1 % de HCOOH (B). Flujo (ml/min) 0,35 (dividido en EM 1:3). Tiempo de parada (min) 10

40

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	80	20
5,50	20	80
7,5	20	80
8	80	20
10	80	20

Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20) Volumen de inyección (ul) - 2,00. Disolventes de la muestra: H₂O/ACN 80/20

CL/UV/EM- Procedimiento 7

- 5 **Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente)** interconectado con el detector 2996 PDA. Columna: Kinetex 1,7u PFP, 100A, 100 x 2,1 mm (Phenomenex). Temperatura de la columna (°C) 55,0. Fase móviles: HCOONH₄ 0,025 M, pH 3 (A); ACN/MeOH 50/50 (B). Flujo (ml/min) 0,45 (dividido en EM 1:3). Tiempo de parada (min) 10

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,0	85	15
5,0	55	45
5,5	20	80
6,5	20	80
7,0	85	15

- 10 Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20) Volumen de inyección (ul) - 2,00. Disolventes de la muestra: ACN

CL/UV/EM- Procedimiento 8

- 15 **Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente)** interconectado con el detector 2996 PDA. Columna: Kinetex 1,7u PFP, 100A, 100 x 2,1 mm (Phenomenex). Temperatura de la columna (°C) 55 °C. Fases móviles: HCOONH₄ 0,025 M, pH 3 (A); ACN/MeOH 85/15 (B). Flujo (ml/min) 0,45 (dividido en EM 1:3). Tiempo de parada (min) 10

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,0	85	15
5,0	55	45
5,5	20	80
6,5	20	80
7,0	85	15

Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20) Volumen de inyección (ul) - 2,00. Disolventes de la muestra: ACN

CL/UV/EM - Procedimiento 9

- 20 **Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente)** interconectado con el detector 2996 PDA. Columna: Acquity UPLC BEH, C18, 1,7 um, 50 x 2,1 mm. Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: 95:5 de H₂O:ACN+(0,1 % de HCOOH) (A); 5:95 de H₂O:ACN + (0,1 % de HCOOH) (B). Flujo (ml/min) 1 ml/min. Tiempo de parada (min) 2.

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	99	1
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	99	1

Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20) Volumen de inyección (ul) - 1,00

CL/UV/EM- Procedimiento 10

- 5 **Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente)** interconectado con el detector 2996 PDA. Columna: Acquity UPLC BEH, C18, 1,7 um, 50 x 2,1 mm. Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: 95:5 de H₂O:ACN+(0,1 % de HCOOH) (A); 5:95 de H₂O:ACN + (0,1 % de HCOOH) (B). Flujo (ml/min) 1 ml/min. Tiempo de parada (min) 4

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	99	1
3,50	0,1	99,9
3,90	0,1	99,9
4,00	99	1

- 10 Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20) Volumen de inyección (ul) - 1,00

CL/UV/EM- Procedimiento 11

- 15 Instrumento de CL: Acquity Waters UPLC (o equivalente) interconectado con detector 2996 PDA. Columna: Phenomenex Kinetex, 1,7 um, C8, 100 x 2,1 mm. Temperatura de la columna (°C) 55,0. Fase móviles: Formiato de amonio 25 mM, pH 3 (A): ACN +0,1 % de (B). Flujo (ml/min) 0,5 ml/min. Tiempo de parada (min) 10

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,0	99	1
0,5	99	1
3,0	70	30
6,5	50	50
7,5	20	80
8,0	20	80
8,10	99	1
10,0	99	1

Detección de UV: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, detección UV final: Detección BPI (longitud de onda de inicio 210 nm, longitud de onda final 400 nm, velocidad de muestreo, espectros/seg = 20) Volumen de inyección (ul) - 1,00

CL/UV/EM- Procedimiento 12

Instrumento de CL: sistema de UPLC/EM (EN+/EN-) AcquityTM acoplado con un espectrómetro de masas ZQ.

Columna: Acquity UPLC CSH, columna C18 (d.i. 50 mm x 2,1 mm, tamaño de partícula 1,7 µm). Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: solución al 0,1 % v/v de HCOOH en agua (A); solución al 0,1 % v/v de HCOOH en acetonitrilo (B). Flujo (ml/min) 1. Tiempo de parada (min) 2,0

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

- 5 Intervalo de detección UV: de 210 nm a 350 nm Tasa de adquisición Hz = 20. Modo de inyección: Bucle parcial con sobrellenado de aguja. DAD - EM, desfase de Tr: 0,01 min

CL/UV/EM- Procedimiento 13

- 10 Instrumento de CL: sistema de UPLC/EM (EN+/EN-) AcquityTM acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD. Columna: Acquity UPLC CSH, columna C18 (d.i. 50 mm x 2,1 mm, tamaño de partícula 1,7 µm). Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: solución al 0,1 % v/v de HCOOH en agua (A); solución al 0,1 % v/v de HCOOH en acetonitrilo (B). Flujo (ml/min) 1. Tiempo de parada (min) 2,0

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Intervalo de detección UV: de 210 nm a 350 nm. Tasa de adquisición Hz = 40. Modo de inyección: Bucle parcial con sobrellenado de aguja. DAD - EM, desfase de Tr: 0,01 min

- 15 **CL/UV/EM- Procedimiento 14**

Instrumento de CL: sistema de UPLC/EM (EN+/EN-) AcquityTM acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD2. Columna: Acquity UPLC CSH, columna C18 (d.i. 50 mm x 2,1 mm, tamaño de partícula 1,7 µm). Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: solución al 0,1 % v/v de HCOOH en agua (A); solución al 0,1 % v/v de HCOOH en acetonitrilo (B). Flujo (ml/min) 1. Tiempo de parada (min) 2,0

- 20

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Intervalo de detección UV: de 210 nm a 350 nm Tasa de adquisición Hz = 40
Modo de inyección: Bucle parcial con sobrellenado de aguja. DAD - EM, desfase de Tr: 0,01 min

CL/UV/EM- Procedimiento 15

- 25 Instrumento de CL: sistema de UPLC/EM (EN+/EN-) AcquityTM acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD2. Columna: Acquity UPLC BEH, columna C18 (d.i. 50 mm x 2,1 mm, tamaño de partícula 1,7 µm). Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: H₂O + solución acuosa de amoníaco al 0,1 %, pH 10 (A); Acetonitrilo (B). Flujo (ml/min) 1. Tiempo de parada (min) 2,0

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

Intervalo de detección UV: de 210 nm a 350 nm Tasa de adquisición Hz = 40. Modo de inyección: Bucle parcial con sobrellenado de aguja. Duración de la exploración: 0,10 seg

CL/UV/EM- Procedimiento 16

- 5 Instrumento de CL: sistema UPLC/PDA/EM AcquityTM acoplado con un espectrómetro de masas Waters SQD. Columna: Acquity UPLC BEH, columna C18 (d.i. 50 mm x 2,1 mm, tamaño de partícula 1,7 µm). Temperatura de la columna (°C) 40,0. Fase móviles: solución acuosa de bicarbonato de amonio 10 mM ajustada a pH 10 con amoniaco (A); Acetonitrilo (B). Flujo (ml/min) 1. Tiempo de parada (min) 2,0

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	97	3
1,50	0,1	99,9
1,90	0,1	99,9
2,00	97	3

- 10 Intervalo de detección UV: de 210 nm a 350 nm Tasa de adquisición Hz = 40. Modo de inyección: Bucle parcial con sobrellenado de aguja. Duración de la exploración: 0,10 seg

Quiral analítica para compuestos quirales

Los excesos enantioméricos de compuestos quirales se determinaron por análisis de HPLC quiral en un aparato de HPLC Agilent 1100 equipado con una válvula de conmutación de 6 posiciones, DAD y detectores de CD. Se utilizaron los siguientes procedimientos:

- 15 Procedimiento A1: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol + 0,1 % de isopropilamina) 75/25 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.
- Procedimiento A2: : Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 40/60 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.
- 20 Procedimiento A3: Columna: Chiralpak IA (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1) 60/40 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.
- Procedimiento A4: Columna: Chiralpak IC (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1 % de isopropilamina) 90/10 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.
- 25 Procedimiento A5: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol + 0,1 % de isopropilamina) 80/20 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm; CD: 240 nm.
- Procedimiento A6: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 µm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol + 0,1 % de isopropilamina) 40/60 %v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.
- Procedimiento A7: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Diclorometano 9/1 + 0,1 % de isopropilamina) 40/60 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 280 nm.
- 30 Procedimiento A8: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Diclorometano 9/1 + 0,1 % de isopropilamina) 70/30 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 280 nm.
- Procedimiento A9: Columna: Chiralpak IC (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol + 0,1 % de isopropilamina) 70/30 % v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 220 nm.
- 35 Procedimiento A10: Columna: Chiralpak AS-H (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol + 0,1 % de isopropilamina) 85/15 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.
- Procedimiento A11: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1+ 0,1 % de isopropilamina) 80/20 % v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 220 nm.
- Procedimiento A12: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol + 0,1 % de Isopropilamina) 75/25 % v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 220 nm.
- 40 Procedimiento A13: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 µm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1

+ 0,1 % de isopropilamina) 75/25 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.

Procedimiento A14: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 0,46 cm), 10 μ m; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol + 0,1 % de isopropilamina) 50/50 % v/v; Caudal: 0,8 ml/min; DAD: 220 nm.

5 Procedimiento A15: Columna: Chiralpak IC (25 x 0,46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1 % de isopropilamina) 60/40 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.

Procedimiento A16: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 0,46 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol + 0,1 % de isopropilamina) 80/20 % v/v; Caudal: 1,0 ml/min; DAD: 220 nm.

Condiciones de HPLC preparativa de fase inversa

HPLC preparativa - Procedimiento 1

10 Waters Micromass ZQ/Control de muestras 2767

Detector de matriz de fotodiodos 2996;

Columna: XTerra Prep MS, Columna C18 (5 μ m, 19 x 150 mm, Waters)

Caudal: 20 ml/min con detección de EM, longitud de onda UV: 254 nm.

Fase móvil: Disolvente A (agua:MeCN:HCOOH 95:5:0,05); Disolvente B (agua:MeCN:HCOOH 5:95:0,05)

15 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	100,0	0,00
1,00	100	0,00
10,00	0,00	100,0
11,00	0,00	100,0
12,00	100,0	0,00

HPLC preparativa - Procedimiento 2

Columna: Waters Symmetry Prep, C18, 17 μ m, 19 x 300; Flujo: 20 ml/min

Fase móvil: 90 % de H₂O, 10 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA (A); 10 % de H₂O, 90 % de acetonitrilo, 0,05 % de TFA (B)

20 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	95	5
2,5	95	5
22	0	100
30	0	100

HPLC preparativa -Procedimiento 3

Waters Micromass ZQ/control de muestras 2767; Detector de matriz de fotodiodos: 2996; Columna: XTERRA Prep MS, C18, 10 μ m. 19 x 300; Flujo: 20 ml/min

Fase móviles: H₂O, 0,1 % de TFA (A); acetonitrilo, 0,1 % de TFA (B)

25 Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	90	10
2	90	10
23	0	100
30	0	100

Acondicionamiento:

Tiempo (min)	% de A	% de B
30,5	90	10
32	90	10

HPLC preparativa - Procedimiento 4

Waters Fractionlynx con detector de EM ZQ. Columna: XSelect CSH Prep., C18, 5 μ m, OBD 30 x 100 mm. Caudal: 43 ml/min. Longitud de onda UV: de 210 nm a 350 nm Modo de ionización: Electronebulización positiva (EN+). Fase móvil: Disolvente A (H_2O + 0,1 % de $HCOOH$); Disolvente B (acetonitrilo)

Gradiente:

Tiempo (min)	% de A	% de B
0,00	97,0	3,0
10,00	50,0	50,0
10,5	0,0	100,0
14,5	0,0	100,0
15,0	97,0	3,0

HPLC preparativa quiral para compuestos quirales

Se realizaron resoluciones quirales utilizando un sistema Semipreparative Waters 600 o un sistema Semipreparative Agilent 1100. Las condiciones se indican en los Ejemplos.

- 10 Cuando no se describe la preparación de los materiales de partida, estos están disponibles en el mercado, se conocen en las referencias o pueden obtenerse fácilmente por los expertos en la materia utilizando procedimientos convencionales.

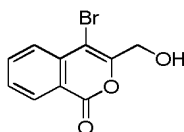
Se realiza cromatografía ultrarrápida utilizando un sistema Isolera MPLC (fabricado por Biotage), utilizando cartuchos preempaquetados de gel de sílice de fase inversa (suministrados por Biotage).

- 15 Muchos de los compuestos descritos en los siguientes Ejemplos se han preparado a partir de materiales de partida estereoquímicamente puros, por ejemplo 95 % ee.

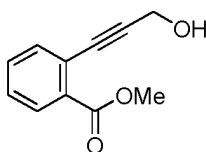
La estereoquímica de los compuestos en los Ejemplos, cuando se indica, se ha asignado asumiendo que se mantiene la configuración absoluta en los centros estereogénicos resueltos de los materiales de partida a lo largo de cualquiera de las condiciones de reacción posteriores.

- 20 En los siguientes procedimientos, después de cada material de partida, algunas veces se proporciona una referencia a un número de compuesto. Esto se proporciona simplemente como ayuda al químico experto. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote al que se hace referencia.

- 25 Cuando se hace referencia al uso de un procedimiento "similar" o "análogo", como apreciarán los expertos en la materia, dicho procedimiento puede implicar variaciones menores, por ejemplo temperatura de la reacción, cantidad de reactivo/disolvente, tiempo de reacción, condiciones tratamiento o condiciones de purificación cromatográfica.

PREPARACIÓN DE INTEREDIOS:**Intermedio A1****4-Bromo-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona**

- 30 **Etapla 1. 2-(3-Hidroxiprop-1-inil)benzoato de metilo. (Intermedio 1.1)**



Se añadieron 2-yodobenzoato de metilo (25 g, 95 mmol), prop-2-in-1-ol (8,02 g, 143 mmol) y TEA (26,6 ml, 191 mmol) a una mezcla desgasificada de Pd(PPh₃)₄ (0,220 g, 0,191 mmol), yoduro de cobre (I) (0,073 g, 0,382 mmol) en DMF (60 ml). La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 5 h y después a 40 °C durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en EtOAc (600 ml) y se lavó con salmuera (600 ml). Después, la fase orgánica se concentró y el aceite oscuro se aclaró con Et₂O (600 ml). La mezcla se filtró y después se concentró para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo intenso (13,0 g). Este compuesto se usó en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicionales.

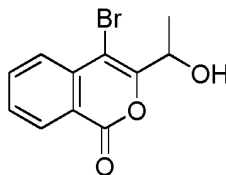
UPLC-EM: 1,53 min, [M+H-18]⁺. (Procedimiento 4)

10 Etapa 2. 4-Bromo-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona

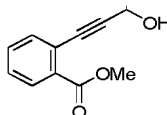
Se hicieron reaccionar 2-(3-hidroxiprop-1-inil)benzoato de metilo (intermedio 1.1, 6 g, 31,5 mmol), bromuro de cobre (II) (14,09 g, 63,1 mmol) y piridina (5,10 ml, 63,1 mmol) en acetonitrilo a reflujo (100 ml) durante 1 h. Después, el disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se aclaró con DCM (200 ml) y se filtró. El producto en bruto resultante se purificó sobre una columna de sílice SNAP de 100 g, con un gradiente de DCM y Et₂O para dar el compuesto del título (2,5 g, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (dd, 1H), 7,94 - 8,05 (m, 1H), 7,77 - 7,90 (m, 1H), 7,64 - 7,76 (m, 1H), 5,71 (t, J = 6,39 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 6,17 Hz, 2H). UPLC-EM: 3,16 min, [M+H]⁺. (Procedimiento 5).

Intermedio A2

4-Bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona



20 Etapa 1. 2-(3-Hidroxibut-1-inil)benzoato (Intermedio 2.1).



Se suspendieron Pd(PPh₃)₄ (1,9 g, 0,006 equiv.) y CuI (2,6 g, 0,05 equiv.) en DMF (350 ml). Se añadieron 2-yodobenzoato de metilo (70,8 g, 1 equiv.), but-3-in-2-ol (32 ml, 1,5 equiv.), TEA (75 ml, 2 equiv.) en una atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 60 °C durante 6 h y a TA durante una noche. El sólido precipitado se retiró por filtración, los licores madre se diluyeron con una solución saturada de NaCl_{acuoso} y se extrajeron con EtOAc (dos veces). Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título, en forma de un aceite espeso de color parduzco (47,7 g).

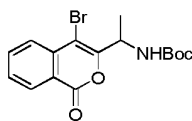
Etapa 2. 4-Bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona

Se disolvió 2-(3-hidroxibut-1-inil)benzoato de metilo (intermedio 2.1, 20,6 g, 100,98 mmol) en DCE (200 ml), se añadieron CuBr₂ (45 g, 201,96 mmol) y clorhidrato de dicitohexilamina (2,2 g, 10,1 mmol) a TA. La mezcla se calentó en una atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 2 h. La mezcla se filtró de este modo sobre un lecho de Celite® y se lavó con DCM. Las aguas madre se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc 8:2). El residuo sólido se trituró con Hex/Et₂O (1:1) para dar el compuesto del título, en forma de un polvo amarillo pálido (8,7 g, 32 %).

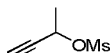
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,20 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,85 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 7,71 (m, 1H), 5,66 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 5,12 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,62 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,83 min, 267 [M+H]⁺ (procedimiento 1).

Intermedio A3

1-(4-Bromo-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etilcarbamato de terc-butilo

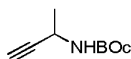


Etapla 1. Metanosulfonato de but-3-in-2-ilo. (intermedio 3.1)



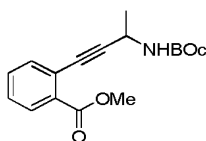
5 Se disolvió but-3-in-2-ol (25 ml, 317 mmol) en DCM (6 vol) en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió TEA (66 ml, 475,5 mmol) y la mezcla se enfrió a 5 °C. Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (29 ml, 380,4 mmol). Después, la reacción se dejó calentar hasta TA y la agitación se continuó durante una noche. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con DCM (dos veces). Las fases orgánicas recogidas se lavaron con una solución saturada de NaHCO₃, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite espeso (34 g).

10 **Etapla 2. But-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo. (intermedio 3.2)**



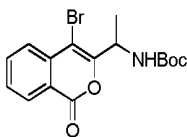
15 Se agitó vigorosamente metanosulfonato de but-3-in-2-ilo (intermedio 3.1, 34 g) en NH₄OH acuoso al 28-30 % (31 ml) durante una noche a TA. Se añadió DCM (200 ml) y las fases se separaron. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. La fase orgánica residual se calentó a 40 °C hasta que el vapor ya no dio positivo en una prueba de álcali. La solución se añadió con TEA (47,7 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (50 g, 1 equiv.) y se dejó en agitación durante 20 h. La reacción se interrumpió con agua y el producto se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (26,3 g, 68 %).

Etapla 3. 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-1-inil)benzoato de metilo. (intermedio 3.3)



20 Se mezclaron Pd(Ph₃P)₄ (683 mg, 0,591 mmol), CuI (938 mg, 49,2 mmol), 2-yodobenzoato de metilo (25,8 g, 98,49 mmol), but-3-in-2-ilcarbamato de *terc*-butilo (intermedio 3.2, 25 g, 147,75 mmol) en DMF (30 ml) y Et₃N (27 ml) en DMF (125 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 12 h. La mezcla se inactivó con agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (Hex/EtOAc 9:1) para dar el compuesto del título (15,3 g, 51 %).

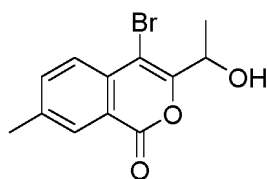
Etapla 4. 1-(4-Bromo-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etilcarbamato de *terc*-butilo.



30 Se disolvió 2-(3-(*terc*-butoxicarbonilamino)but-1-inil)benzoato de metilo (intermedio 3.3, 5,6 g, 18,48 mmol) en DCE (110 ml) en una atmósfera de N₂; se añadieron clorhidrato de dicitohexilamina (401 mg, 1,85 mmol) y CuBr₂ (8,3 g, 37 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h y a TA durante una noche. Después, la mezcla se filtró sobre un lecho de Celite®, se lavó con DCM y los licores madre se concentraron al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/EtOAc 8:2) y el residuo sólido conseguido se trituró con Hexano (4 vol) y Et₂O (unas pocas gotas) para dar el compuesto del título (2,3 g, 34 %).
 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,92 - 8,06 (m, 1H), 7,83 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,65 - 7,75 (m, 1H), 7,58 (d, J = 5,73 Hz, 1H), 4,76 - 5,13 (m, 1H), 1,12 - 1,49 (m, 12H). UPLC-EM (procedimiento 1).

Intermedio A4

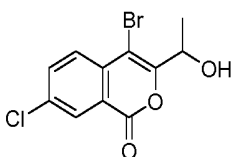
4-bromo-3-(1-hidroxietil)-7-metil-1H-isocromen-1-ona



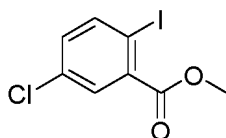
Seguendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio A2, a partir de 2-yodo-5-metil-benzoato de metilo (2,0 g, 7,2 mmol) y but-3-in-2-ol (0,850 ml, 10,87 mmol), se obtuvo el compuesto del título (1,04 g, 3,67 mmol, 53 %). UPLC-EM: 0,96 min, 283,1-285,1 [M+H]⁺, procedimiento 13.

5 Intermedio A5

4-bromo-7-cloro-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona



Etapla 1. 5-Cloro-2-yodobenzoato de metilo (Intermedio A5.1)



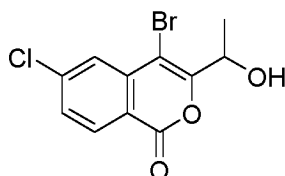
- 10 Una solución de ácido 5-cloro-2-yodobenzoico (3,0 g, 10,62 mmol), SOCl₂ (12 ml) y DMF (0,6 ml) se calentó cuidadosamente con una pistola de calor hasta que la mezcla se volvió homogénea (15 min). La solución se mantuvo a 23 °C durante 30 min más y después la solución se concentró. Se añadió MeOH (24 ml) al residuo en bruto y la solución se mantuvo a 23 °C durante 30 min. La solución se concentró y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Biotage (ciclohexano a ciclohexano: EtOAc = 85:15) para proporcionar
- 15 5-cloro-2-yodobenzoato de metilo (3,02 g, 10,20 mmol, 96 %).
UPLC-EM: 1,17 min, 296,6 [M+H]⁺, procedimiento 12.

Etapla 2.

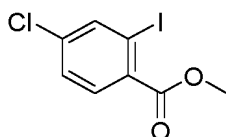
- Seguendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio A2 a partir de 5-cloro-2-yodobenzoato de metilo (intermedio A5.1, 3,02 g, 10,18 mmol) y but-3-in-2-ol (1,2 ml, 15,28 mmol), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo (1,4 g, 4,61 mmol).
- 20 UPLC-EM: 0,97 min, 302,7-304,7 [M+H]⁺, procedimiento 12.

Intermedio A6

4-bromo-6-cloro-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona



- 25 Etapla 1. 4-Cloro-2-yodobenzoato de metilo (Intermedio A6.1)

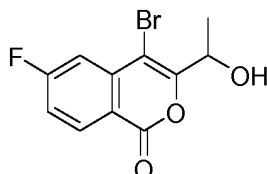
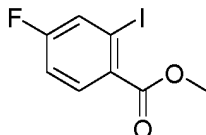


Seguendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio A5.1 a partir de ácido 4-cloro-2-yodobenzoico (2,00 g, 7,08 mmol) el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (2,07 g, 6,98 mmol, 99 %). UPLC-EM: 1,20 min, 297,0 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 2.

Siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio A2 a partir de 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo (intermedio A6.1, 2,07 g, 6,98 mmol) y but-3-in-2-ol (0,821 ml, 10,47 mmol), el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color beige (1,388 g, 4,58 mmol)

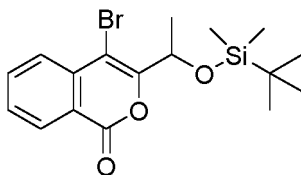
5 UPLC-EM: 1,00 min, 303,0-305,0 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Intermedio A7**4-bromo-6-fluoro-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona****Etapla 1. 4-fluoro-2-yodobenzoato de metilo (Intermedio A7.1)**

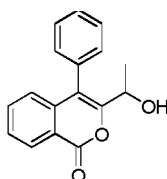
10 Siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio A5.1 a partir de ácido 4-fluoro-2-yodobenzoico, se obtuvo 4-fluoro-2-yodobenzoato de metilo (Intermedio A7.1, 1,153 g, 4,11 mmol, 99 %).
UPLC-EM: 1,09 min, 281,0 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 2.

15 Siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio A2 a partir de 4-fluoro-2-yodobenzoato de metilo (intermedio A7.1, 1,153 g, 4,11 mmol) y but-3-in-2-ol (0,484 ml, 6,176 mmol), se obtuvo el compuesto del título (1 g, 3,48 mmol)
UPLC-EM: 0,89 min, 287,0-289,0 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Intermedio A8**4-bromo-3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-isocromen-1-ona**

25 Se disolvió 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A2, 5 g, 18,658 mmol) en DCM (50 ml); se añadieron imidazol (2,54 g, 37,3 mmol) y *tert*-butil(cloro)dimetilsilano (5,624 g, 37,3 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se lavó con salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico y el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un material en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel una columna de sílice Biotage (ciclohexano: EtOAc = 95:5 a 60:40), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (6,5 g, 16,97 mmol, 91 %).
UPLC-EM: 1,58 min, 383,3-385,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

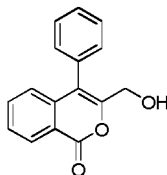
Intermedio B1**3-(1-Hidroxietil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

Se disolvieron 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,77 g, 2,88 mmol), ácido fenilborónico

(0,63 g, 5,18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,199 g, 0,173 mmol) y Cs_2CO_3 (1,49 g, 4,6 mmol) en DMF (10,7 ml) y se calentaron con irradiación de microondas a 120 °C durante 20 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (100 ml) y se filtró. La fase orgánica se lavó dos veces con $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ 0,5 M, dos veces con agua, NaHCO_3 sat. y una vez con $\text{NaCl}_{\text{acuoso}}$ sat. La fase orgánica resultante se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. Finalmente, el material en bruto purificó sobre Si Biotage Ultra de 50 g con un gradiente de Hexano y EtOAc. El compuesto del título se recuperó en forma de un sólido de color rosa oscuro (0,53 g, 1,99 mmol, 69,3 %) en forma de un sólido de color rosa oscuro. UPLC-EM: 1,83 min, 267 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 1.

Intermedio B2

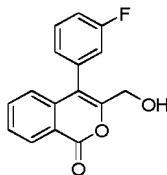
3-(Hidroximetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1, partiendo de 4-bromo-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A1, 0,8 g, 3,14 mmol), ácido fenilborónico (0,467 g, 3,83 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,181 g, 0,379 mmol) y Cs_2CO_3 (3,29 g, 10,11 mmol) para proporcionar el compuesto del título (210 mg, 36 %). UPLC-EM: 1,80 min, 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B3

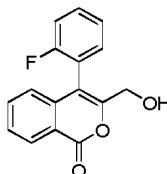
4-(3-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B2 usando 4-bromo-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A1, 0,5 g, 1,960 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,4 g, 2,86 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,136 g, 0,118 mmol) y Cs_2CO_3 (0,96 g, 2,94 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 40 %). UPLC-EM: 1,80 min, 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B4

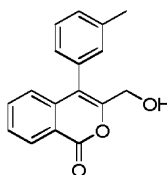
4-(2-Fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B2 usando 4-bromo-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A1, 0,6 g, 2,352 mmol), ácido 2-fluorofenilborónico (0,494 g, 3,53 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,136 g, 0,118 mmol) y Cs_2CO_3 (0,77 g, 2,35 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 33 %). UPLC-EM: 1,80 min, 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B5

3-(Hidroximetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

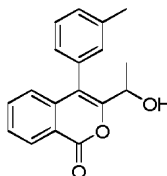


El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B2 usando 4-bromo-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-

1-ona (Intermedio A1, 0,5 g, 1,96 mmol), ácido m-tolilborónico (0,400 g, 2,94 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,113 g, 0,098 mmol) y Cs₂CO₃ (0,64 g, 1,96 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,21 g, 40 %).
UPLC-EM: 1,89 min, 267 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B6

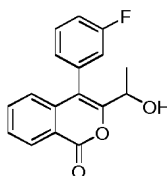
5 3-(1-Hidroxietil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,52 g, 1,93 mmol), ácido m-tolilborónico (0,45 g, 3,28 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,11 g, 0,096 mmol) y Cs₂CO₃ (0,81 g, 2,5 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,3 g, 55 %).
UPLC-EM: 5,18 min, 281 [M+H]⁺, procedimiento 5.

Intermedio B7

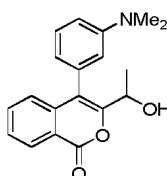
4-(3-Fluorofenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,8 g, 2,97 mmol), ácido 3-fluorofenilborónico (0,62 g, 4,46 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,17 g, 0,149 mmol) y Cs₂CO₃ (0,97 g, 2,9 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,39 g, 46 %).
UPLC-EM: 1,85 min, 285 [M+H]⁺, procedimiento 5.

Intermedio B8

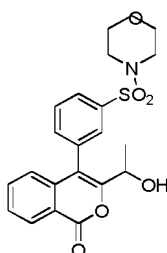
4-(3-(Dimetilamino)fenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,5 g, 1,86 mmol), ácido 3-(dimetilamino)fenilborónico (0,46 g, 2,79 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,11 g, 0,093 mmol) y Cs₂CO₃ (0,78 g, 2,41 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,2 g, 35 %).
UPLC-EM: 1,87 min, 350 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B9

3-(1-Hidroxietil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

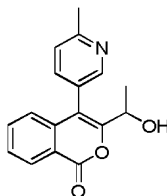


El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,3 g, 1,11 mmol), ácido 3-(4-morfolinosulfonil)fenilborónico (0,45 g, 1,67 mmol), Pd(PPh₃)₄

(0,064 g, 0,056 mmol) y Cs_2CO_3 (0,47 g, 1,45 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,163 g, 35 %). UPLC-EM: 1,70 min, 416 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B10

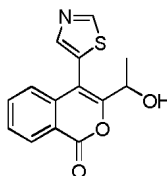
3-(1-Hidroxietil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,55 g, 2,04 mmol), ácido 6-metilpiridin-3-ilborónico (0,550 g, 2,0 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,118 g, 0,102 mmol) y Cs_2CO_3 (1,06 g, 3,27 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,163 g, 28 %) UPLC-EM: 1,25 min, 282 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B11

3-(1-Hidroxietil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

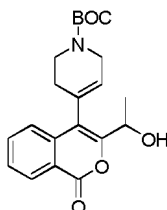


Se calentaron 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,1 g, 0,372 mmol), 6-metil-2-(tiazol-5-il)-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (0,134 g, 0,56 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,021 g, 0,019 mmol) y Cs_2CO_3 (0,182 g, 0,56 mmol) en DMF (1 ml) con irradiación de microondas a 120 °C durante 1 h y 15 min. Después, se añadieron más cantidades de 6-metil-2-(tiazol-5-il)-1,3,6,2-dioxazaborocano-4,8-diona (0,134 g, 0,56 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,021 g, 0,019 mmol) y Cs_2CO_3 (0,182 g, 0,56 mmol) y después la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 5 h a 100 °C. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico; Fase B, 99,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (102 mg).

UPLC-EM: 1,48 min, 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B12

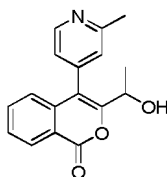
4-(3-(1-Hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo



El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A2, 0,55 g, 2,04 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (0,79 g, 2,55 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (118 mg, 0,102 mmol) y Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,27 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,135 g, 18 %) en forma de un aceite de color amarillento. UPLC-EM: 1,91 min, 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio B13

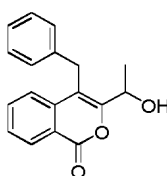
3-(1-Hidroxietil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxi-2-metil-1H-piridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,5 g, 1,86 mmol), ácido 2-metilpiridin-4-ilborónico (0,38 g, 2,79 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,107 g, 0,093 mmol) y Cs₂CO₃ (0,78 g, 2,41 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico; Fase B, 99,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 48 %).
UPLC-EM: 1,20 min, 282 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B14

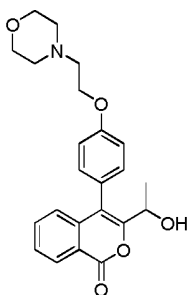
4-Bencil-3-(1-hidroxi-2-metil-1H-isocromen-1-ona



10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 3-(1-hidroxi-2-metil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,6 g, 2,23 mmol), 2-bencil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,730 g, 3,3 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,129 g, 0,111 mmol) y Cs₂CO₃ (1,07 g, 3,12 mmol) para proporcionar el compuesto del título en bruto (0,62 g), que se usó sin purificación adicional.
15 UPLC-EM: 1,82 min, 281 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B15

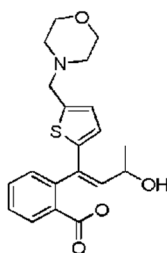
3-(1-Hidroxi-2-metil-1H-isocromen-1-ona



20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1, usando 4-bromo-3-(1-hidroxi-2-metil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,36 g, 1,35 mmol), 4-(2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenoxi)etil)-morfolina (0,45 g, 1,35 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,078 g, 0,068 mmol) y Cs₂CO₃ (0,53 g, 1,6 mmol). El producto en bruto se filtró, se diluyó con HCl_{acuoso} 1 M (3 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 120 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico; Fase B, 99,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (0,179 g, 33 %).
25 UPLC-EM: 1,36 min, 396 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B16

3-(1-Hidroxi-2-metil-1H-isocromen-1-ona

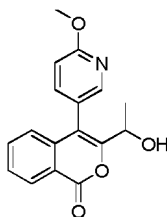


El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1, usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,4 g, 1,49 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)morfolina (0,598 g, 1,93 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,086 g, 0,074 mmol) y Cs₂CO₃ (0,678 g, 2,1 mmol). El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 60 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 99,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (0,26 g, 48 %).

UPLC-EM: 1,21 min, 372 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B17

3-(1-Hidroxietil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

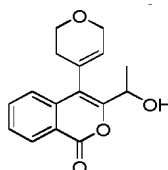


El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1, usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 0,6 g, 2,23 mmol), ácido 6-metoxipiridin-3-ilbórico (0,443 g, 2,90 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,206 g, 0,178 mmol) y Cs₂CO₃ (1,02 g, 3,1 mmol). El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa en la columna Biotage C18 SNAP de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de acetonitrilo, 0,1 % de ácido fórmico; Fase B, 99,9 % de acetonitrilo, 0,1 % de ácido fórmico) para proporcionar el compuesto del título (0,25 g, 38 %).

UPLC-EM: 1,69 min, 298 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio B18

4-(3,6-Dihidro-2H-piran-4-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona



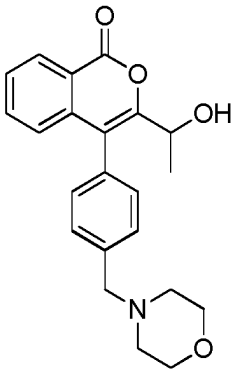
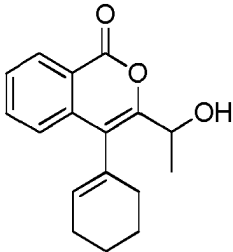
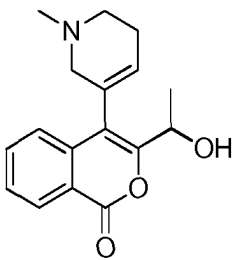
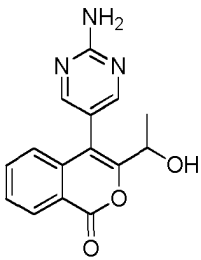
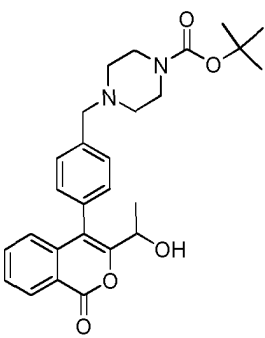
El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B1 usando 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A2, 0,50 g, 1,86 mmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (0,51 g, 2,42 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,11 g, 0,093 mmol) y Cs₂CO₃ (0,30 mg, 0,93 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,13 g, 26 %) en forma de un aceite de color naranja.

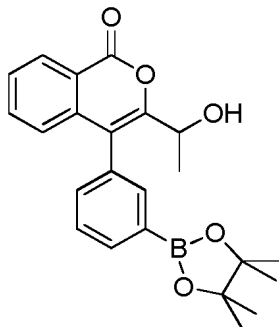
UPLC-EM: 1,52 min, 273 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Los Intermedios B19-23, 32-33 que se encuentran en la siguiente tabla pueden prepararse partiendo del intermedio A2 y el reactivo adecuado indicado posteriormente, siguiendo procedimientos similares a aquellos para el compuestos B1.

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	UPLC-EM
B19	formiato de 3-(1-hidroxietil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	Tr = 1,16 min, 285,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 4

(continuación)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	UPLC-EM
B20	formiato de (1-hidroxietil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)morfolina	Tr = 1,28 min, 368,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
B22	4-ciclohexenil-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona		2-ciclohexenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano	Tr = 1,96 min, 270,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
B23	clorhidrato de 3-(1-hidroxietil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona		1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	Tr = 0,42 min, 286,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B32	4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona		ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico	Tr = 1,31 min, 284 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
B33	4-(4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo	Tr = 1,56 min, 465 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.

Intermedio B24**3-(1-hidroxietil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona**

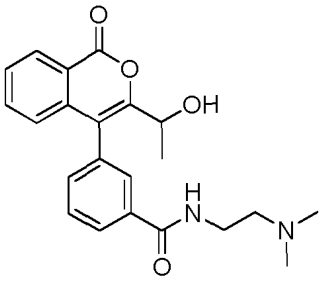
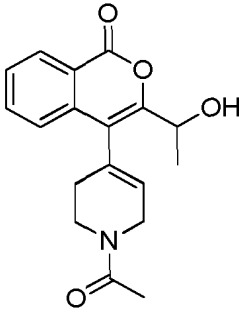
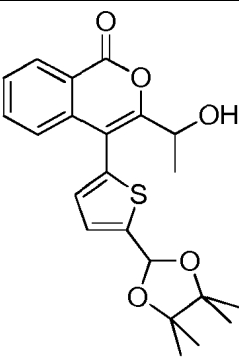
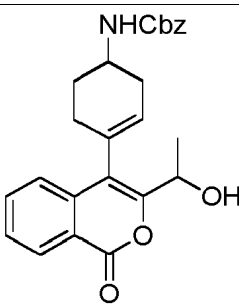
Se dispersaron 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 4,05 g, 15,05 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio G2, 5 g, 15,05 mmol), X-Phos-Pd-G2 (1,184 g, 1,505 mmol) y $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (9,81 g, 30,1 mmol) en THF (42 ml) y se desoxigenaron en una atmósfera de argón, después se añadió agua (42 ml) y la mezcla se agitó a ta durante una noche. La reacción se diluyó con AcOEt (250 ml) y se lavó con 0,2 M de HCl_{acuoso} (250 ml), una vez con $NaCl_{acuoso}$ saturado, se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un aparato Biotage 100G+50G SNAP con un gradiente de hexano y AcOEt para dar el compuesto del título (5,4 g, 91 %) en forma de un aceite oscuro.

UPLC-EM: 1,19 min, 377,2 [(M - H_2O) + H]⁺, procedimiento 9.

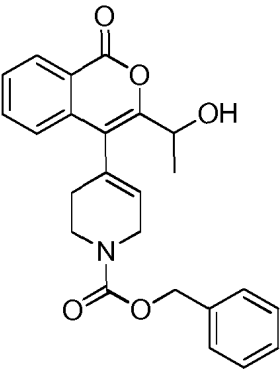
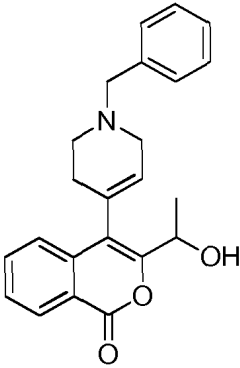
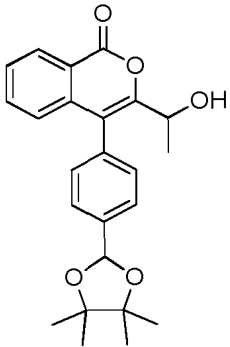
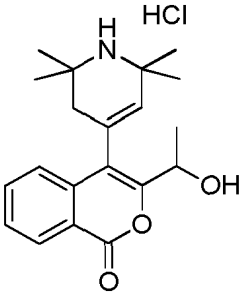
Los intermedios B25-30, 35, 36, 43, 50, 51 y 57 que se encuentran en la siguiente tabla pueden prepararse partiendo del intermedio A2 y el reactivo adecuado indicado posteriormente, siguiendo procedimientos similares a aquellos para el compuesto B24.

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	UPLC-EM
B25	clorhidrato de 3-(1-hidroxietil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		1-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)piperidina	Tr = 0,62 min, 370,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B26	clorhidrato de 3-(1-hidroxietil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		(4-metilpiperazin-1-il)(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)metanona	Tr = 0,52 min, 393,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

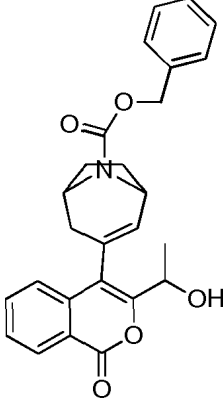
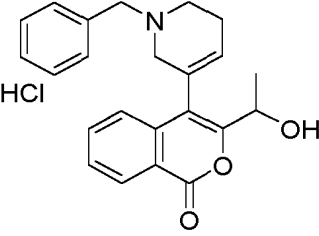
(continuación)

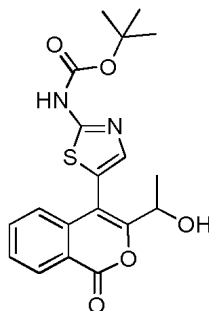
Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	UPLC-EM
B27	clorhidrato de N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzamida		N-(2-(dimetilamino)etil)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzamida	Tr = 0,62 min, 370,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B28	4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona		1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona (Intermedio G4)	Tr = 0,67 min, 314,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B29	3-(1-hidroxietil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		4,4,5,5-tetrametil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio G5)	Tr = 1,18 min, 402,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B30	(4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo		(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo (Intermedio G13)	Tr = 1,09 min, 420 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

(continuación)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	UPLC-EM
B35	4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo		4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo	Tr = 1,18 min, 383,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B36	clorhidrato de 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona		1-bencil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	Tr = 1,31 min, 362,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
B43	3-(1-hidroxietil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona		4,4,5,5-tetrametil-2-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1,3,2-dioxaborolano	Tr = 2,14 min, 402,2, 375 [M+H-H ₂ O] ⁺ , procedimiento 9.
B50	clorhidrato de 3-(1-hidroxietil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		2,2,6,6-tetrametil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	Tr = 0,54 min, 327,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

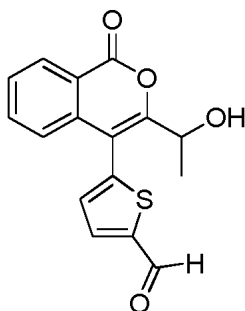
(continuación)

Intermedio	Nombre y estructura molecular		Reactivo	UPLC-EM
B51	3-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de bencilo		ácido (8-((benciloxi)carbonil)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)borónico (Intermedio G21)	Tr = 1,10 min, 432 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
B57	clorhidrato de 4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona		1-bencil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina	Tr = 0,52 min, 362,3 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.

Intermedio B31**(5-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo**

- 5 A una solución de 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio A2, 500 mg, 1,858 mmol), Pd-cloruro de bis(difenilfosfina) (130 mg, 0,186 mmol), fluoruro de cesio (847 mg, 5,57 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml), se añadió (5-(tributilestanil)tiazol-2-il)carbamato de *tert*-butilo disponible en el mercado (1,182 g, 2,42 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h y a 80 grad. durante 1 h. La reacción se repartió entre NH₄Cl (100 ml) y AcOEt (30 ml), la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase
- 10 B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (255 mg, 35,3 %)
- RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 - 8,35 (m, 1H), 7,82 - 7,93 (m, 1H), 7,53 - 7,76 (m, 8 H), 7,38 - 7,47 (m, 1H), 7,10 - 7,23 (m, 1H), 6,82 - 6,99 (m, 1H), 5,46 - 5,70 (m, 1H), 4,12 - 4,33 (m, 1H), 1,48 (s, 4H), 1,26 - 1,39 (m, 11H)

Intermedio B37**5-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiófeno-2-carbaldehído**

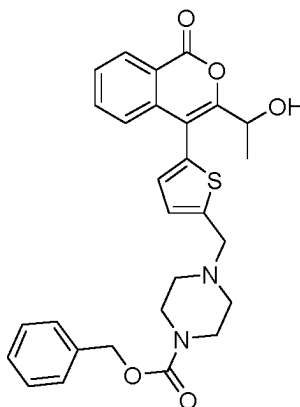


Se disolvió 3-(1-hidroxietil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B29, 940 mg, 2,347 mmol) en 20 ml de MeCN y se añadieron 20 ml de HCl 1 M. La solución transparente de color amarillo se agitó durante una noche a ta. La mezcla se diluyó con 50 ml de agua y se añadieron 200 ml de EtOAc, después se agitó durante 20 min. Las fases se separaron y la orgánica se lavó de nuevo con 100 ml de sol. sat. de NaHCO₃. Las fases se separaron de nuevo y la orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a sequedad para dejar 5-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (700 mg, 2,331 mmol, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido esponjoso de color amarillo.

UPLC-EM: 0,83 min, 300,98 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio B38

4-((5-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo

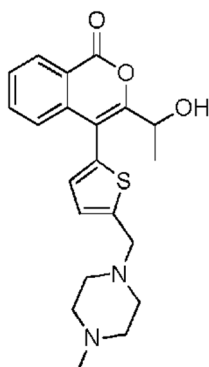


En un matraz de fondo redondo de 250 ml, se disolvió 5-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (Intermedio B37) (780 mg, 2,60 mmol) en 30 ml de DCM, después se añadieron ácido acético (0,446 ml, 7,79 mmol) y piperazin-1-carboxilato de bencilo (1,503 ml, 7,79 mmol). Después de unos pocos minutos, se añadió TRIACETOXIHIDROBORATO SÓDICO (2,75 g, 12,99 mmol) y la mezcla se agitó a t.a. La mezcla se vertió en 100 ml de DCM y 100 ml de sol. sat. de NaHCO₃, después las fases se separaron y la orgánica se concentró a sequedad para dejar un aceite de color pardo, que se purificó inmediatamente por cromatografía eluyendo con mezclas de hexano/EtOAc para dejar el compuesto del título (903 mg, 1,790 mmol, rendimiento del 68,9 %) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM: 0,79 min, 505,12 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio B39

3-(1-hidroxietil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona

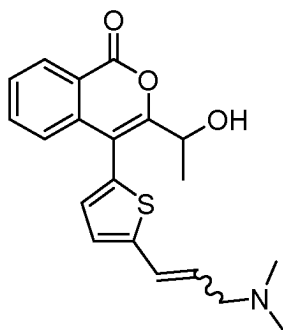


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del intermedio **B38**, a partir de 5-(3-(1-hidroxi-etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-carbaldehído (Intermedio B37) (800 mg, 2,66 mmol), 1-METILPIREPAZINA (913 μ l, 7,99 mmol), para dar el compuesto del título (412 mg, 1,072 mmol, rendimiento del 40,2 %) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM: 0,56 min, 385,13 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio B40

4-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)tiofen-2-il)-3-(1-hidroxi-etil)-1H-isocromen-1-ona

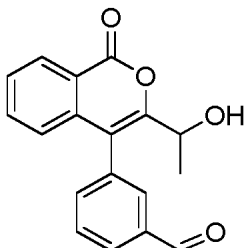


En un matraz de fondo redondo, de 3 bocas y 100 ml, se cargó bromuro de (2-(dimetilamino)etil)trifenilfosfonio (1569 mg, 3,79 mmol) y se suspendió en una atmósfera de argón en 15 ml de dioxano. Se añadió gota a gota una solución 0,5 M de bis(trimetilsilil)amida potásica en tolueno (6,0 ml, 3,03 mmol) y apareció un color amarillo\naranja. La mezcla se agitó adicionalmente durante 20 min, después se añadió 5-(3-(1-hidroxi-etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-carbaldehído (Intermedio B37, 455 mg, 1,515 mmol) disuelto en 5 ml de dioxano. La mezcla se agitó adicionalmente a ta durante 2 h, después se vertió en 100 ml de una sol. sat. de NH₄Cl y 200 ml de EtOAc. Las fases se separaron y la orgánica se secó sobre sulfato sódico. Los disolventes se retiraron y el material en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH al 20 % en mezclas de DCM para dejar 4-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)tiofen-2-il)-3-(1-hidroxi-etil)-1H-isocromen-1-ona (220 mg, 0,619 mmol, rendimiento del 40,9 %) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM: 0,62 min, 356,15 [M+H]⁺, procedimiento 9.

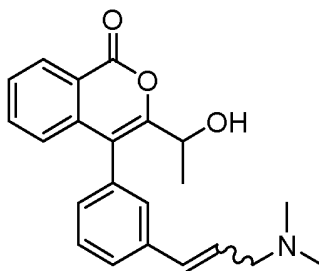
Intermedio B41

5 3-(3-(1-hidroxi-etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído

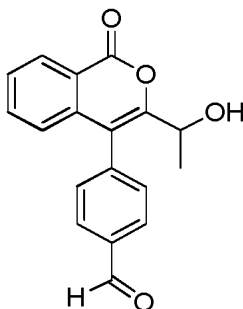


El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio B37, a partir de 3-(1-hidroxi-etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B24, 1,268 mmol, 500 mg) para dar el compuesto del título (400 mg, 1,359 mmol, 107 %) en forma de un aceite de color amarillo.

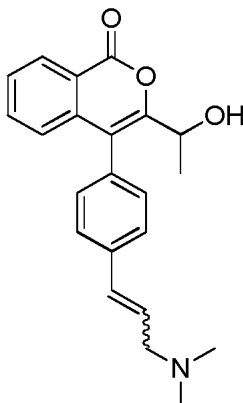
UPLC-EM: 0,86 min, [M+H]⁺, procedimiento 10.

Intermedio B42**4-(3-(3-(Dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona**

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio B40, a partir de 3-(3-(1-hidroxietil)- 1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio B41, 373 mg, mmol) y bromuro de (2-(dimetilamino)etil)trifenilfosfonio (3,17 mmol, 1,313 mg) para dar el compuesto del título (280 mg, 0,801 mmol, rendimiento del 63,2 %) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC-EM: 1,09 min, 350,20 [M+H]⁺, procedimiento 10.

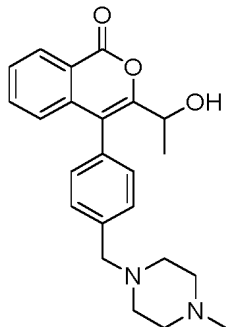
Intermedio 44**4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído**

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio B37, a partir de 3-(1-hidroxietil)-4-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B43, 1,83 g, 4,64 mmol) para dar el compuesto del título (1,12 g, 3,81 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC-EM: 1,42 min, 277,17 [M+H-H₂O]⁺, procedimiento 10.

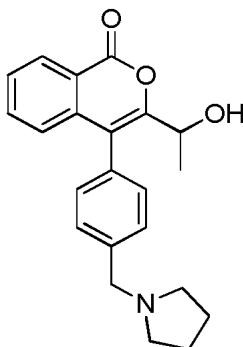
15 Intermedio B45**4-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona**

20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio B40, a partir de 4-(3-(1-hidroxietil)- 1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio B44, 480 mg, 1,63 mmol) y bromuro de (2-(dimetilamino)etil)trifenilfosfonio (4,08 mmol, 1,69 mg), para dar el compuesto del título (210 mg, 0,601 mmol, rendimiento del 36,8 %) en forma de un aceite de color amarillo. UPLC-EM: 0,49 min, 350,21 [M+H]⁺, procedimiento 9.

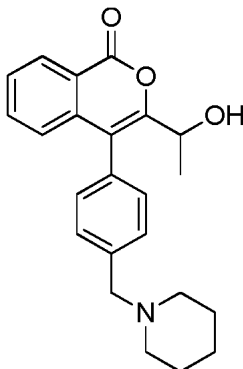
Intermedio B46

3-(1-hidroxietil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio B38, a partir de 4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio B44, 320 mg, 1,087 mmol) y 1-METILPIPERAZINA (373 ml, 3,26 mmol), para dar el producto deseado y dejar 3-(1-hidroxietil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (428 mg, 1,131 mmol, rendimiento del 104 %) en forma de un aceite de color amarillo.
UPLC-EM: 0,52 min, 379,33 [M+H]⁺, procedimiento 9.

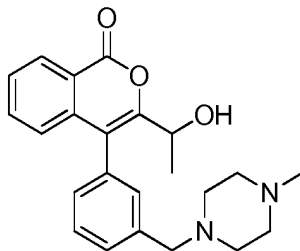
Intermedio B47**3-(1-hidroxietil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona**

10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo B37, a partir de 4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio B44, 320 mg, 1,087 mmol) y pirrolidina (232 mg, 3,26 mmol), para dar el compuesto del título (353 mg, 1,010 mmol, rendimiento del 93 %) en forma de un aceite de color amarillo.
UPLC-EM: 0,55 min, 350,25 [M+H]⁺, procedimiento 9.

15 Intermedio B48**3-(1-hidroxietil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona**

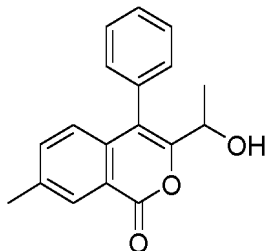
20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto del Intermedio B37, a partir de 4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio B44, 650 mg, 2,209 mmol) y piperidina (654 µl, 6,63 mmol), para dar el compuesto del título (720 mg, 1,981 mmol, rendimiento del 90 %) en forma de un aceite de color amarillo.
UPLC-EM: 0,58 min, 364,25 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio B49

3-(1-hidroxietil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

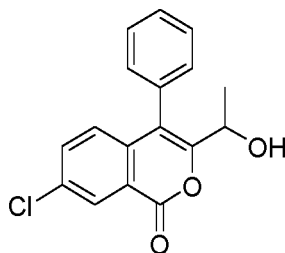
El compuesto del título se preparó de manera análoga al compuesto del Intermedio B37, a partir de 3-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio B42, 530 mg, 1,801 mmol) y 1-METILPIPERAZINA (617 μ l, 5,40 mmol), para dar el compuesto del título (341 mg, 0,900 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM: 0,57 min, 379,28 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio B53**3-(1-hidroxietil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

A una solución de 4-bromo-3-(1-hidroxietil)-7-metil-1H-isocromen-1-ona (intermedio A4, 1,04 g, 3,67 mmol) en Dioxano/H₂O (5:1) (60 ml), se añadieron ácido fenilborónico (0,67 g, 5,51 mmol) y Na₂CO₃ (0,779 g, 7,34 mmol), seguido de Pd(dppf)Cl₂ (0,269 g, 0,367 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 90 °C durante 2 h. Se añadió HCl 1 N (pH $\approx$ 2) y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se lavó dos veces con salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice Biotage (ciclohexano: EtOAc = 95:5 a 40:60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,835 g, 2,98 mmol, 81 %).

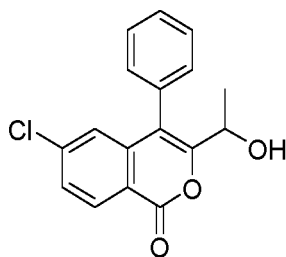
UPLC-EM: 1,12 min, 281,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Intermedio B54**7-cloro-3-(1-hidroxietil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

El compuesto del título se preparó de un modo similar al del Intermedio B53 a partir de 4-bromo-7-cloro-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A5, 1,4 g, 4,61 mmol) y ácido fenilborónico (0,844 g, 6,92 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de una espuma de color amarillo (0,540 g) que se usó sin ninguna purificación adicional.

UPLC-EM: 1,11 min, 300,8 [M+H]⁺, procedimiento 12.

Intermedio B55**6-cloro-3-(1-hidroxietil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

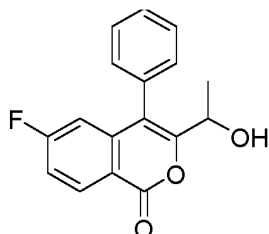


El compuesto del título se preparó de un modo similar al del Intermedio B53 a partir de 4-bromo-6-cloro-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A6, 0,973 g, 3,205 mmol) y ácido fenilborónico (0,586 g, 4,808 mmol) para producir el compuesto del título en forma de una espuma de color blanco (0,430 g, 1,43 mmol, 45 %).

5 UPLC-EM: 1,12 min, 301,1 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Intermedio B56

6-fluoro-3-(1-hidroxietil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

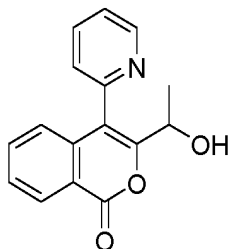


10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del Intermedio B53 a partir de 4-bromo-6-fluoro-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A7, 0,95 g, 3,31 mmol) y ácido fenilborónico (0,605 g, 4,96 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,736 g) que se usó sin ninguna purificación adicional.

UPLC-EM: 1,04 min, 285,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

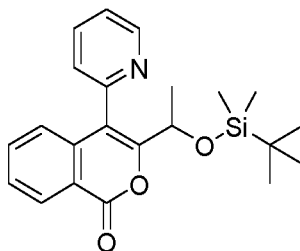
Intermedio B58

3-(1-hidroxietil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona



15

Etap 1. 3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B58.1)



20

A una solución desgasificada de 4-bromo-3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A8, 2 g, 5,22 mmol) en tolueno (30 ml) se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,183 g, 0,261 mmol), seguido de 2-(tributilestanil)piridina (4,55 ml, 10,44 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se dejó enfriar a TA y después se filtró a través de una capa de celite. El disolvente se retiró al vacío, el material en bruto se disolvió en AcOEt y se añadió una solución acuoso sat. de KF y la mezcla se agitó durante 2 h. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Biotage (ciclohexano a ciclohexano: EtOAc = 20:80) para proporcionar 3-(1-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona en forma de un aceite de color amarillo pálido (Intermedio

25

B58.1, 0,508 g, 1,33 mmol).

UPLC-EM: 1,42 min, 382,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapa 2.

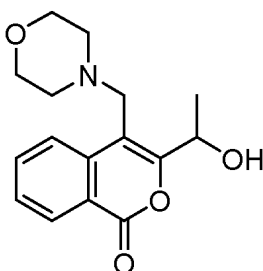
5 Se añadió gota a gota TBAF 1,0 M en THF (1,43 ml, 1,43 mmol) a una solución de 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B58, 1,0,394 g, 1,3 mmol) en THF (15 ml). La mezcla resultante se agitó a TA durante 2 h. La mezcla se diluyó con DCM y se añadió agua. La mezcla se extrajo dos veces con DCM, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad.

El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Biotage (ciclohexano a ciclohexano: EtOAc = 10:90) para proporcionar el compuesto del título (0,284 g, 1,06 mmol)

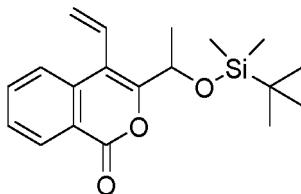
10 UPLC-EM: 0,67 min, 268,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Intermedio B59

3-(1-hidroxietil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona



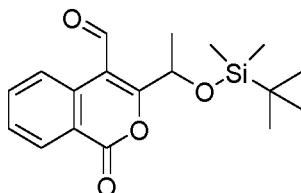
Etapa 1. 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-vinil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B59.1)



15 A una solución desgasificada de 4-bromo-3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio A8, 6 g, 15,7 mmol) en tolueno (120 ml), se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,6 g, 079 mmol), seguido de tributil(1-etoxivinil)estaño (5 ml, 17,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió más cantidad de PdCl₂(PPh₃)₂ (0,6 g) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, después se filtró a través de una capa de celite. El filtrado se evaporó a sequedad y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre cartuchos de gel de sílice Biotage (ciclohexano a ciclohexano: EtOAc = 80:20) para proporcionar 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-vinil-1H-isocromen-1-ona en forma de un aceite de color amarillo pálido (Intermedio B59.1, 5,8 g).

UPLC-EM: 1,51 min, 331,1 [M+H]⁺, procedimiento 12.

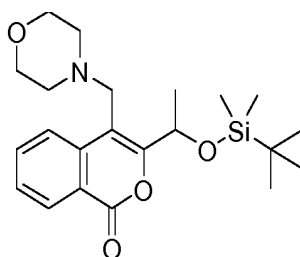
25 Etapa 2. 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-oxo-1H-isocromeno-4-carbaldehído (intermedio B59.2)



30 Una corriente de O₃ en O₂ se pasó a través de una solución enfriada a -78 °C de 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-vinil-1H-isocromen-1-ona (intermedio B59.1, 2,967 g de material en bruto) en DCM (100 ml) durante 1,5 h. El exceso de O₃ se purgó mediante burbujeo de N₂, después se añadió una solución de PPh₃ (2,316 g, 8,83 mmol) en DCM (20 ml). Se dejó que la solución alcanzara 25 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Biotage (ciclohexano a ciclohexano: EtOAc = 90:10) para proporcionar 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-oxo-1H-isocromeno-4-carbaldehído (Intermedio B59.2, 1,453 g, 4,38 mmol).

UPLC-EM: 1,43 min, 333,1 [M+H]⁺, procedimiento 12.

35 Etapa 3. 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B59.3)



A una solución de 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-1-oxo-1H-isocromeno-4-carbaldehído (Intermedio B59.2, 0,5 g, 1,5 mmol) y morfolina (0,12 ml, 1,35 mmol) en DCM (20 ml), se añadió Na₂SO₄ seco y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (0,286 g, 2,25 mmol) y ácido acético (0,09 ml, 1,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 24 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 M (3 ml), la mezcla heterogénea se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de sílice NH (ciclohexano: EtOAc = 90:10 a 80:20), proporcionando 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B59.3, 0,183 g, 0,45 mmol, 30 %).

UPLC-EM: 1,27 min, 404,5 [M+H]⁺, procedimiento 14.

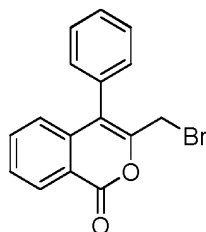
Step4

Se disolvió 3-(1-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)etil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B59.3, 0,203 g, 0,503 mmol) en THF (7 ml); Se añadió gota a gota TBAF (solución 1,0 M en THF, 0,33 ml, 0,33 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con DCM; las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho Biotage C18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 80:20, con 0,1 % de HCOOH) para proporcionar el compuesto del título (0,145 g). El producto se usó en la siguiente etapa sin purificaciones adicionales.

UPLC-EM: 0,41 min, 290,4 [M+H]⁺, procedimiento 14.

Intermedio C1

3-(Bromometil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

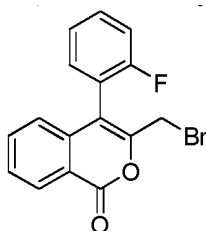


Se añadió trifenilfosfina (250 mg, 0,953 mmol) a una solución de 3-(hidroximetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio B2, 185 mg, 0,733 mmol) y perbromometano (316 mg, 0,953 mmol) en DCM (3,7 ml, 57,5 mmol), y la mezcla resultante se agitó a TA durante 3 días, añadiendo los reactivos varias veces para conseguir la finalización (4 equivalentes totales). La reacción se recogió con MeOH, después se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó sobre un cartucho SNAP Biotage Silica de 50 g con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (0,11 g, 47,6 %).

UPLC-EM: 2,21 min, 358 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C2

3-(Bromometil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona



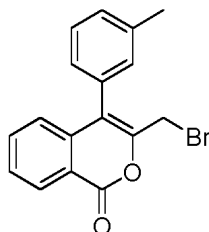
Se añadió trifenilfosfina (0,127 g, 0,488 mmol) a una solución de 4-(2-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B4, 40 mg, 0,148 mmol) y perbromometano (0,161 g, 0,488 mmol) en DCM (0,7 ml, 57,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 24 h. La reacción se recogió con MeOH, después se concentró a presión reducida.

El producto en bruto se purificó sobre un cartucho SNAP Biotage Silica de 10 g con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (37 mg, 75 %).

UPLC-EM: 2,21 min, 358 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C3

5 3-(Bromometil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

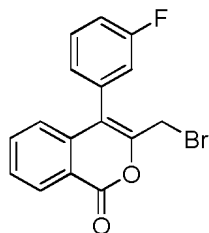


10 Se añadieron trifenilfosfina (270 mg, 1,030 mmol) y perbromometano (342 mg, 1,030 mmol) a una solución de 3-(hidroximetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio B5, 211 mg, 0,792 mmol) en DMF (2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA. Después, la reacción se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 4,5 % de ACN, 0,5 % de ácido fórmico; Fase B, 99,5 % de ACN, 0,5 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (192 mg, 73,6 %).

UPLC-EM: 2,32 min, 372 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C4

15 3-(Bromometil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

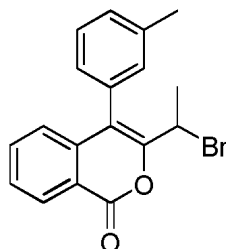


15 Se añadieron trifenilfosfina (265 mg, 1,01 mmol) y perbromometano (335 mg, 1,010 mmol) a una solución de 4-(3-fluorofenil)-3-(hidroximetil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B3, 210 mg, 0,777 mmol) en DCM (6,5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a TA. Después, se añadieron más trifenilfosfina (265 mg, 1,010 mmol) y perbromometano (335 mg, 1,01 mmol) y se dejaron en agitación a TA durante 6 h. Después, la reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y se purificó directamente en un cartucho de sílice Biotage de 50 g, eluyendo con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (154 mg, 59,5 %) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM: 2,20 min, 334,6 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C5

20 3-(1-Bromoetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

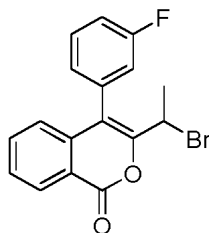


25 Se añadieron trifenilfosfina (365 mg, 1,39 mmol) y perbromometano (461 mg, 1,39 mmol) a una solución de 3-(1-hidroxietil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio B6, 300 mg, 1,07 mmol) en DCM (2,2 ml) y la mezcla resultante se agitó a TA. Después, el producto de reacción se purificó en el Biotage SNAP de 50 g, eluyendo con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (67 mg, 18,3 %).

30 UPLC-EM: 2,39 min, 386 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C6

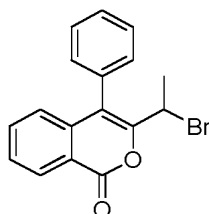
3-(1-Bromoetil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona



- 5 Se añadió PBr_3 1 M en DCM (2,3 ml, 2,332 mmol) a una solución de 4-(3-fluorofenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B7, 390 mg, 1,372 mmol) en DCM (7,8 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y se purificó en un sílice Biotage SNAP de 100 g, eluyendo con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (227 mg, 47,7 %).
 UPLC-EM: 2,27 min, 348 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio C7

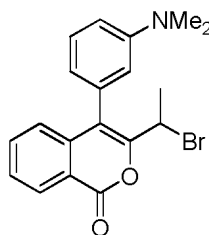
3-(1-Bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



- 10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio C6, usando 3-(1-hidroxietil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B1, 2,6 g, 9,76 mmol), PBr_3 1 M en DCM (17,5 ml, 17,5 mmol) (30 ml) a TA. El producto en bruto se purificó con Biotage Silica SNAP 100 g con un gradiente de hexano y AcOEt para dar el compuesto del título (1,64 g, 51 %).
 UPLC-EM: 2,28 min, 331 $[\text{M}+\text{H}+\text{ACN}]^+$, procedimiento 4.

15 Intermedio C8

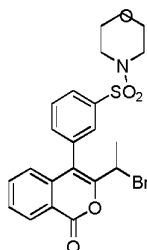
3-(1-Bromoetil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona



- 20 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio C6, usando 4-(3-(dimetilamino)fenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B8, 200 mg, 0,64 mmol), PBr_3 1 M (1,1 ml, 1,1 mmol) en DCM (2 ml) a TA. El producto en bruto se purificó con Biotage Silica SNAP 50 g con un gradiente de DCM y MeOH para dar el compuesto del título (300 mg).
 UPLC-EM: 6,9 min, 292 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, procedimiento 2.

Intermedio C9

3-(1-Bromoetil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



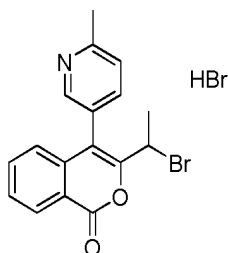
- 25 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio C6, usando 3-(1-hidroxietil)-4-(3-

(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B9, 163 mg, 0,392 mmol), PBr_3 1 M (0,68 ml, 0,667 mmol) en DCM (3,2 ml) a TA. El producto en bruto se trituró con DMF para dar el compuesto del título (93 mg, 49 %). La solución se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP 30 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 99,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico) para dar un compuesto

5 adicional (68 mg, 36,2 %).
UPLC-EM: 5,75 min, 479 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 5.

Intermedio C10

Bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

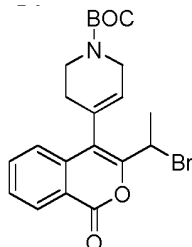


10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al intermedio C6, usando 3-(1-hidroxietil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona intermedio B10 (163 mg, 0,579 mmol), PBr_3 1 M (0,87 ml, 0,87 mmol) en una mezcla de DCM (2 ml) y DMF (3 ml) a TA. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 60 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 99,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico). A las fracciones acuosas se añadió $\text{HBr}_{\text{acuoso}}$ al 50 % y se concentraron a presión reducida para dar

15 el compuesto del título (320 mg).
UPLC-EM: 1,73 min, 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio C11

4-(3-(1-Bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato del *terc*-butilo

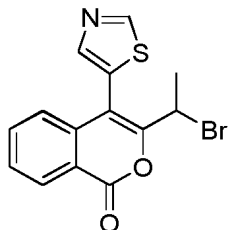


20 Se añadió gota a gota PBr_3 1 M (0,36 ml, 0,363 mmol) en DCM a una solución de 4-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio B12, 135 mg, 0,363 mmol) en DCM (5 ml). Después, la mezcla de reacción se secó a presión reducida y se disolvió en DCM (5 ml). Se añadieron simultáneamente dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,34 ml, 1,454 mmol) y DMAP (89 mg, 0,727 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche a TA. La mezcla se purificó directamente en un cartucho de sílice Biotage SNAP de 50 g con

25 un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (100 mg, 63,3 %) en forma de un aceite amarillento.
UPLC-EM: 2,30 min, 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio C12

3-(1-Bromoetil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

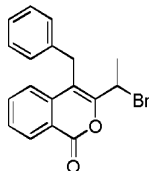


30 Se añadió gota a gota PBr_3 1 M (0,5 ml, 0,50 mmol) en DCM a 3-(1-hidroxietil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B11, 102 mg, 0,372 mmol) en DCM (4 ml) y ACN (2 ml) a TA. Después, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó directamente en un cartucho Biotage Silica SNAP de 12 g con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (56 mg, 45 %).

UPLC-EM: 1,90 min, 337 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C13

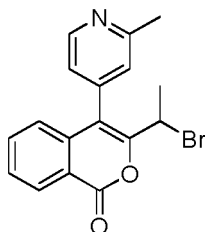
4-Bencil-3-(1-bromoetil)-1H-isocromen-1-ona



- 5 Se añadió PBr₃ 1 M en DCM (0,105 ml, 1,105 mmol) a 4-bencil-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B14, 625 mg, 2,230 mmol) en DCM (2 ml) a TA. La mezcla de reacción se purificó directamente en un cartucho de sílice Biotage SNAP de 25 g con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (22 mg, 2,9 %).
UPLC-EM: 2,19 min, 345 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C14

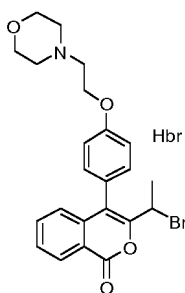
- 10 **3-(1-Bromoetil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona**



- 15 Se añadió PBr₃ 1 M en DCM (846 µl, 0,846 mmol) a 3-(1-hidroxietil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B13, 140 mg, 0,498 mmol) en DCM a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 60 g (Fase A, 95 % de agua, 4,5 % de ACN, 0,5 % de ácido fórmico); Fase B, 99,5 % de ACN, 0,5 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (80 mg, 45 %).
UPLC-EM: 1,60 min, 345 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C15

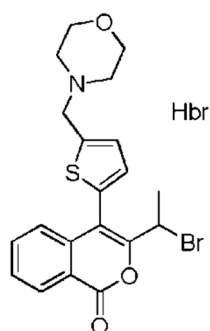
Bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-isocromen-1-ona



- 20 Se añadió PBr₃ 1 M en DCM (1,82 ml, 1,82 mmol) a 3-(1-hidroxietil)-4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B15, 180 mg, 0,455 mmol) en DCM (2 ml) a TA. Después, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O y se filtró. El residuo se lavó adicionalmente con Et₂O y finalmente se secó para dar el compuesto del título (150 mg, 61 %) en forma de un sólido de color rosa-rojo.
- 25 UPLC-EM: 1,58 min, 457 [M+H+ACN]⁺, procedimiento 4.

Intermedio C16

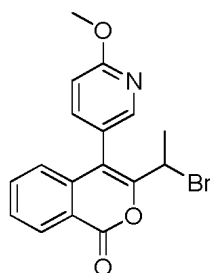
Bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



- 5 Se añadió PBr_3 1 M en DCM (1,82 ml, 1,82 mmol) a 3-(1-hidroxietil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B16, 258 mg, 0,695 mmol) en DCM (2,6 ml) a TA. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el material en bruto se cristalizó en 4/1 de DCM/MeOH en ebullición (5 ml) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (138 mg, 38,6 %)
UPLC-EM: 3,60 min, 354 $[\text{M}-\text{Br}]^+$, procedimiento 5.

Intermedio C17

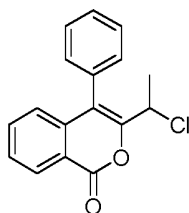
3-(1-Bromoetil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona



- 10 Se añadió PBr_3 1 M en DCM (1,80 ml, 1,80 mmol) a 3-(1-hidroxietil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B17, 225 mg, 0,76 mmol) en DCM (9 ml) a TA. La mezcla de reacción se purificó directamente en un cartucho de sílice Biotage SNAP de 25 g con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (105 mg, 38,5 %).
UPLC-EM: 2,12 min, 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

15 Intermedio C18

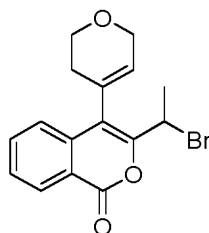
3-(1-Cloroetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



- 20 Se hicieron reaccionar 3-(1-hidroxietil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio B1, 300 mg, 1,27 mmol), cloruro de metanosulfonilo (516 mg, 4,51 mmol), TEA (0,62 mmol, 4,5 ml) en DCM (10 ml) a TA. Después, el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (180 mg). Este se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.
UPLC-EM: 2,25 min, 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio C19

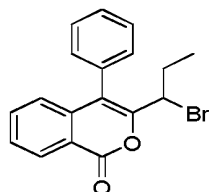
3-(1-bromoetil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-isocromen-1-ona



Se añadió PBr_3 1 M en DCM (1,43 ml, 1,43 mmol) a 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B18, 130 mg, 0,477 mmol) en DCM (2 ml) y se agitó durante 2 h a TA, después la mezcla de reacción se adsorbió sobre un lecho de sílice y se purificó directamente en un cartucho de sílice Biotage, eluyendo con un gradiente de hexano y AcOEt para dar el compuesto del título (94 mg, 58,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino. UPLC-EM: 1,98 min, 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Intermedio C20

3-(1-Bromopropil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



Etapa 1. 2-(Pent-1-inil)benzoato de metilo (intermedio C20.1)

Se añadió pent-1-ina (5,6 ml, 57,2 mmol) a 2-yodobenzoato de metilo (5,6 ml, 38,2 mmol), yoduro de cobre (I) (1,0 g, 5,72 mmol) y $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (1,3 g, 1,14 mmol) en DMF (5 ml) y Et_3N (1 ml) a TA durante 3 h.

La reacción se repartió entre Et_2O y $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ 0,1 M. La fase orgánica resultante se lavó con $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ 0,1 M, $\text{NaHCO}_3_{\text{acuoso}}$ y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se secó a presión reducida para dar 2-(pent-1-inil)benzoato de metilo (7,8 g) en forma de un aceite oscuro. El material en bruto se usará en la siguiente etapa sin purificación adicional.

UPLC-EM: 2,14 min, 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Etapa 2. 4-Yodo-3-propil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C20.2)

Se hicieron reaccionar 2-(pent-1-inil)benzoato de metilo (intermedio C20.1, 3 g, 14,83 mmol), yodo (11,29 g, 44,5 mmol) y bicarbonato sódico (3,74 g, 44,5 mmol) en Acetonitrilo (50 ml) durante 20 min a TA. La mezcla de reacción se diluyó con Et_2O y se lavó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3_{\text{acuoso}}$ al 20 % y salmuera. Después, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en Et_2O y se purificó sobre un lecho de sílice para dar el compuesto del título (3,54 g, 76 %) en forma de un aceite de color pardo.

UPLC-EM: 2,27 min, 315 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Etapa 3. 4-Fenil-3-propil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C20.3)

Se hicieron reaccionar 4-yodo-3-propil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C20.2, 0,80 g, 2,55 mmol), ácido fenilborónico (0,39 g, 3,18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,15 g, 0,127 mmol) y Cs_2CO_3 (1,16 g, 3,57 mmol) en DMF (10 ml) a 80 °C durante 3 h. Después, la reacción se repartió entre AcOEt y $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ 1 M, se lavó con $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ 1 M, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material en bruto resultante se purificó en un cartucho de sílice Biotage de 50 g, eluyendo con un gradiente de hexano y AcOEt para dar el compuesto del título (0,11 g, 15,9 %) en forma de un aceite amarillento.

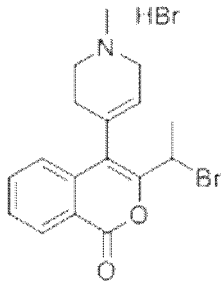
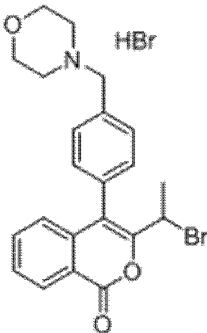
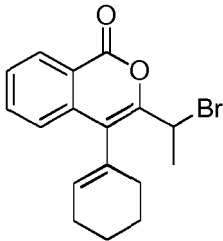
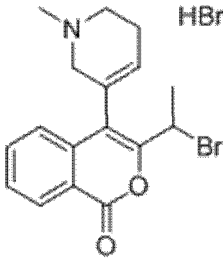
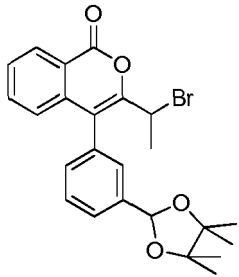
UPLC-EM: 2,35 min, 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Etapa 4. 3-(1-Bromopropil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona.

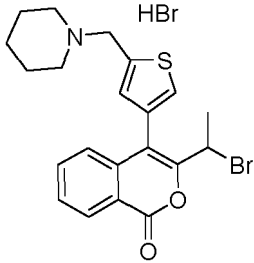
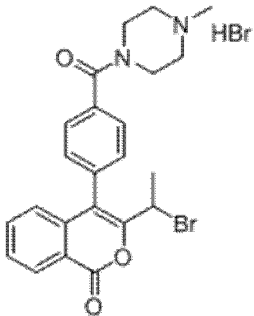
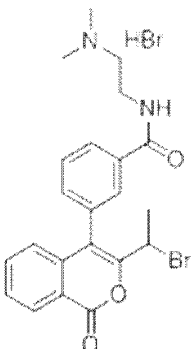
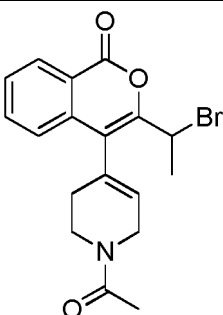
Se hicieron reaccionar 4-fenil-3-propil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C20.3, 107 mg, 0,405 mmol), N-bromosuccinimida (86 mg, 0,486 mmol), peróxido de benzoilo (25 mg, 0,1 mmol) en CCl_4 (2 ml) a 100 °C durante 2 h. Después, la mezcla de reacción se purificó en un cartucho de gel de sílice Biotage de 50 g con un gradiente de hexano y EtOAc para dar el compuesto del título (101 mg, 72,7 %) en forma de un aceite amarillento.

UPLC-EM: 2,37 min, 344 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 4.

Los Intermedios C21-48 que se encuentran en la siguiente tabla pueden prepararse partiendo de un intermedio adecuado (Int.) indicado más adelante, siguiendo procedimientos similares a aquellos para el compuesto C6.

Intermedio y Nombre	Estructura molecular	Int.	UPLC-EM o RMN ¹ H
Intermedio C21 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		B19	Tr = 1,39 min, 349,7 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio C22 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		B20	Tr = 1,57 min, 429,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio C24 3-(1-bromoetil)-4-ciclohexenil-1H-isocromen-1-ona		B22	Tr = 2,43 min, 334,7 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio C25 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona		B23	Tr = 0,64 min, 350,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C26 3-(1-bromoetil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il) fenil)-1H-isocromen-1-ona		B24	Tr = 1,49 min, 459,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

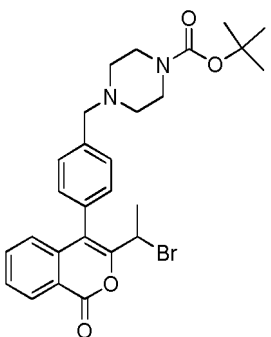
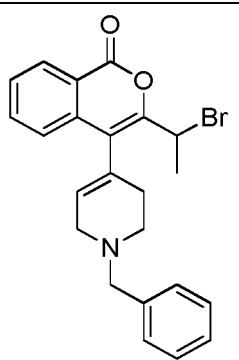
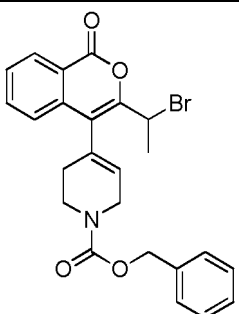
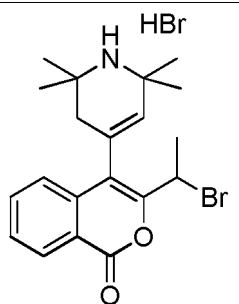
(continuación)

Intermedio y Nombre	Estructura molecular	Int.	UPLC-EM o RMN ^1H
Intermedio C27 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		B25	Tr = 0,82 min, 484,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C28 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		B26	Tr = 0,74 min, 457,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C29 bromhidrato de 3-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida		B27	Tr = 0,77 min, 445,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C30 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-bromoetil)-1H-isocromen-1-ona		B28	Tr = 0,95 min, 378,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

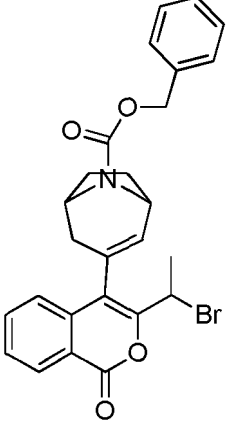
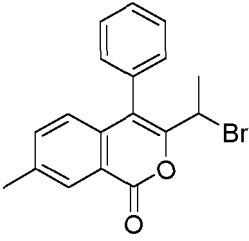
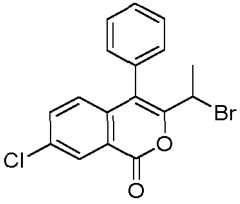
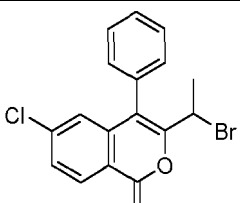
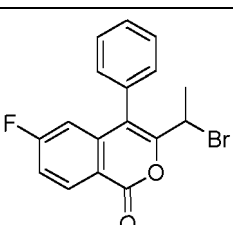
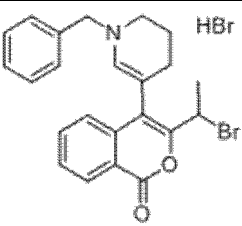
(continuación)

Intermedio y Nombre	Estructura molecular	Int.	UPLC-EM o RMN ¹ H
Intermedio C31 3-(1-bromoetil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		B29	Tr = 1,47 min, 465,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C32 (4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo		B30	Tr = 1,32 min, 482 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C33 (5-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiazol-2-il)carbamato de <i>tert</i> -butilo		B31	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,26 - 8,34 (m, 1H), 7,88 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,80 (m, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 1H), 4,67 - 5,10 (m, 1H), 1,81 - 1,94 (m, 3H), 1,33 (s, 9H).
Intermedio C34 4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-bromoetil)-1H-isocromen-1-ona		B32	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,17 - 8,34 (m, 3H), 7,80 - 7,94 (m, 1H), 7,59 - 7,75 (m, 1H), 7,13 - 7,23 (m, 1H), 6,94 - 7,08 (m, 2H), 4,96 - 5,16 (m, 1H), 1,90 (d, J = 6,62 Hz, 3H)

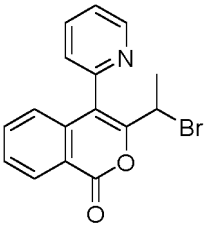
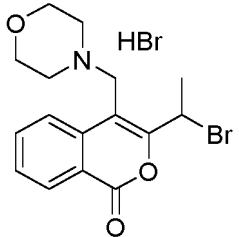
(continuación)

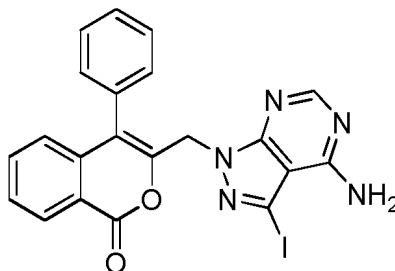
Intermedio y Nombre	Estructura molecular	Int.	UPLC-EM o RMN ¹ H
Intermedio C35 4-(4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)bencil) piperazin-1-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		B33	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,19 - 8,32 (m, 1H), 7,19 - 7,73 (m, 6H), 6,93 - 7,02 (m, 1H), 4,73 - 4,92 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,36 (s a, 4H), 2,39 (s a, 4H), 1,89 (d, J = 6,62 Hz, 3H), 1,27 - 1,40 (s, 9H)
Intermedio C37 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin		B36	Tr = 0,85 min, 426,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C38 4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo		B35	Tr = 1,25 min, 470,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C39 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		B50	Tr = 0,80 min, 389,8 [M] ⁺ y 391,8 [M+2] ⁺ , procedimiento 9.

(continuación)

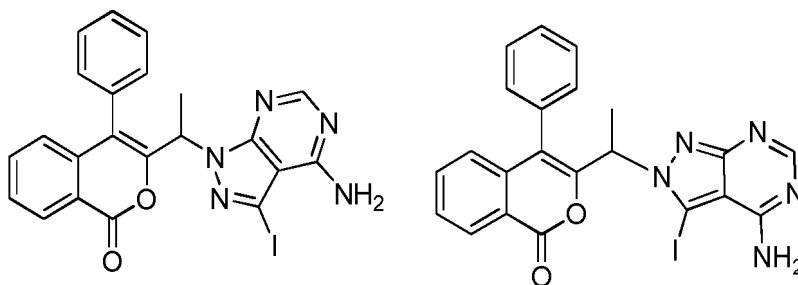
Intermedio y Nombre	Estructura molecular	Int.	UPLC-EM o RMN ¹ H
Intermedio C40 3-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-8-azabicyclo [3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de bencilo		B51	Tr = 1,37 min, 494 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio C42 3-(1-bromoetil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		B53	Tr = 1,37 min, 342,8-344,8 [M+H] ⁺ , procedimiento 12.
Intermedio C43 3-(1-bromoetil)-7-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		B54	Tr = 1,44 min, 363,1-365,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio C44 3-(1-bromoetil)-6-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		B55	Tr = 1,43 min, 363,1-365,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio C45 3-(1-bromoetil)-6-fluoro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		B56	Tr = 1,35 min, 347,1-349,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio C46 bromhidrato de 4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-3-(1-bromoetil)-1H-isocromen-1-ona		B57	Tr = 0,69 min, 424,3-426,3 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.

(continuación)

Intermedio y Nombre	Estructura molecular	Int.	UPLC-EM o RMN ¹ H
Intermedio C47 3-(1-bromoetil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona		B58	Tr = 1,03 min, 330,2-332,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio C48 bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona		B59	Tr = 0,71 min, 352,2-354,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.

Intermedio y compuesto D1**3-((4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

- 5 Se añadió 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina disponible en el mercado (124 mg, 0,476 mmol) a una solución de 3-(bromometil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C1, 100 mg, 0,317 mmol) en DMF (1 ml). Se añadió K₂CO₃ (65,8 mg, 0,476 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. El material en bruto resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,01 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,01 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (138 mg, 88 %).
- 10 UPLC-EM: 1,92 min, 496 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio D2a y D2b**3-(1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona y 3-(1-(4-amino-3-yodo-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

- 15 Se disolvieron 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina disponible en el mercado (270 mg, 1,033 mmol) y 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C7, 500 mg, 1,519 mmol) en DMF (4 ml). Se añadió K₂CO₃ (315 mg, 2,278 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con AcOEt (10 ml x 3). Las fases orgánicas se secaron y se evaporaron a presión reducida. El producto en

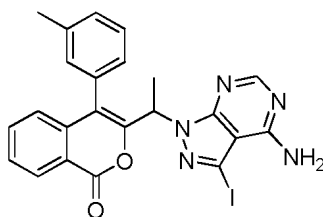
bruto se purificó por cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP de 60 g (Fase A, 95 % de agua, 4,9 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar 3-(1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 78 mg, 10 %) y 3-(1-(4-amino-3-yodo-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2b, 20 mg, 2,6 %).

Intermedio D2a. UPLC-EM: 1,85 min, 510 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio D2b. UPLC-EM: 1,95 min, 510 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio y compuesto D3

3-(1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona



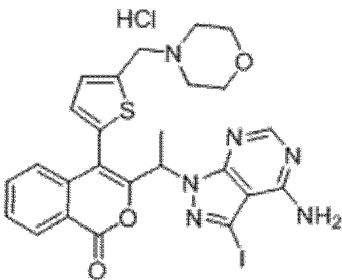
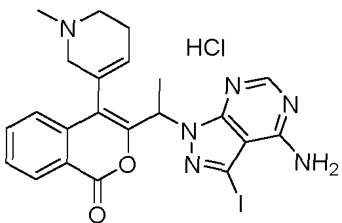
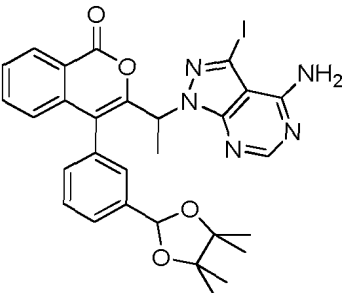
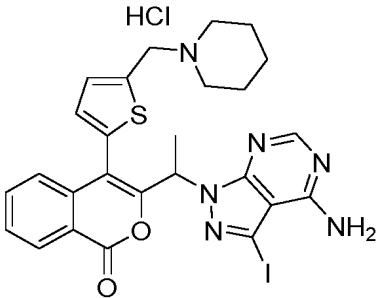
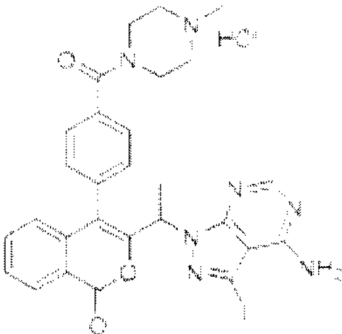
El compuesto del título se preparó de un modo similar al del intermedio D2, a partir de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina disponible en el mercado (125 mg, 0,481 mmol) y K₂CO₃ (66,4 mg, 0,481 mmol) y una solución de 3-(1-bromoetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C5, 110 mg, 0,320 mmol) en DMF (1,1 ml) para dar el compuesto del título (120 mg, 71,5 %).

UPLC-EM: 5,87 min, 523 [M+H]⁺, procedimiento 5.

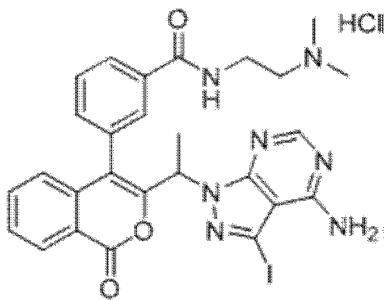
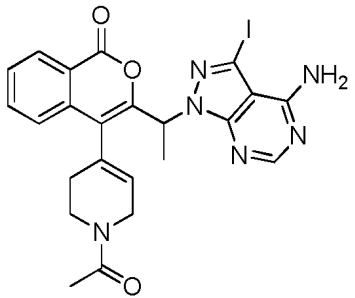
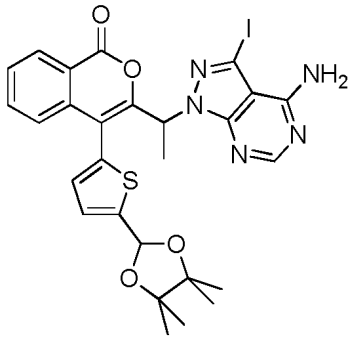
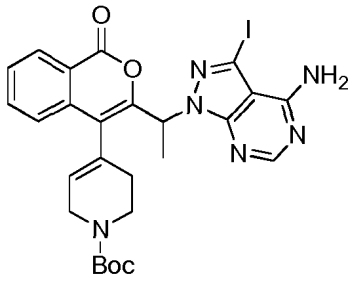
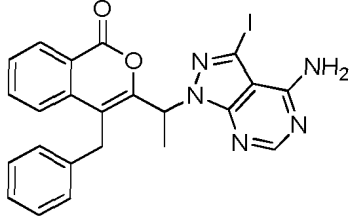
El Intermedio D4-D22, D29-34 que se encuentran en la siguiente tabla pueden prepararse partiendo de un intermedio adecuado (Int.) indicado más adelante y 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina, siguiendo procedimientos similares a aquellos para el compuesto D2.

Intermedio y Nombre		Int.	UPLC-EM
Intermedio D4 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		C21	Tr = 1,37 min, 528,7 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio D5 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		C22	Tr = 1,52 min, 608,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.

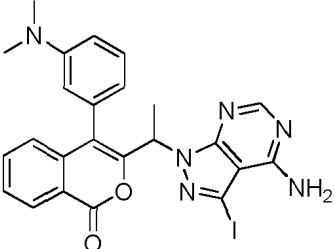
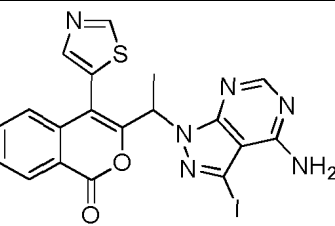
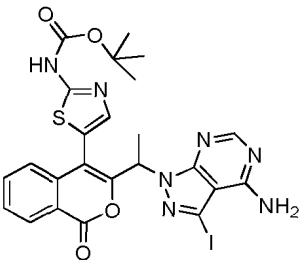
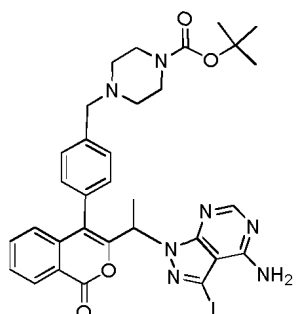
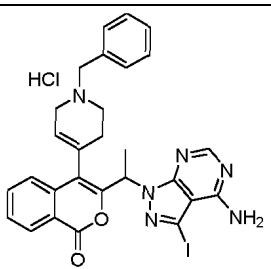
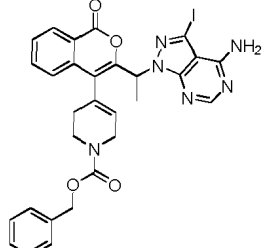
(continuación)

Intermedio y Nombre		Int.	UPLC-EM
Intermedio D6 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		C23	Tr = 1,45 min, 614,8 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio D7 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona		C25	Tr = 0,67 min, 529,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D8 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona		C26	Tr = 1,27 min, 638,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D9 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		C27	Tr = 0,76 min, 613,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D10 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		C28	Tr = 0,68 min, 636,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

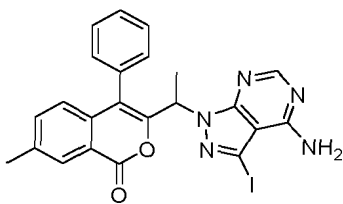
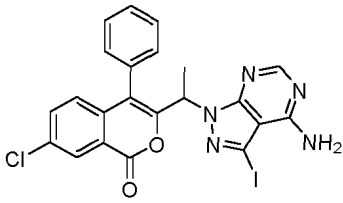
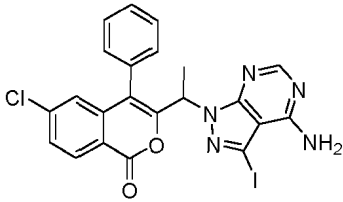
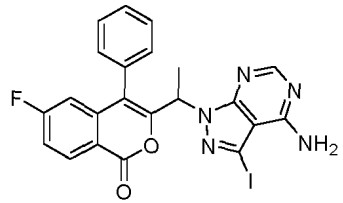
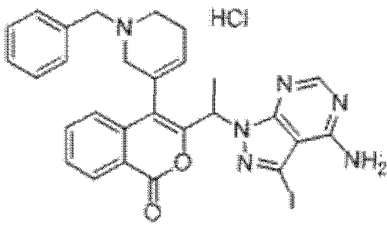
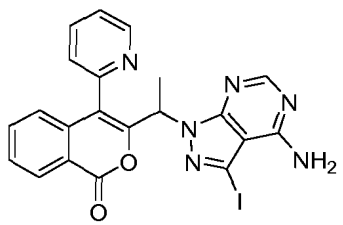
(continuación)

Intermedio y Nombre		Int.	UPLC-EM
Intermedio D11 clorhidrato de 3-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida		C29	Tr = 0,69 min, 624,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D12 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona		C30	Tr = 0,81 min, 557,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D13 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		C31	Tr = 1,25 min, 644,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D14 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1 (2H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo		C11	Tr = 1,21 min, 615,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D15 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona		C13	Tr = 1,06 min, 524,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.

(continuación)

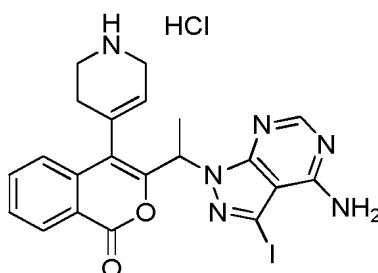
Intermedio y Nombre		Int.	UPLC-EM
Intermedio D16 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3- (dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1- ona		C8	Tr = 1,97 min, 553 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio D17 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5- il)-1H-isocromen-1-ona		C12	Tr = 1,67 min, 516,6 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio D18 (5-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-1- oxo-1H-isocromen-4-il) tiazol-2- il)carbamato de <i>terc</i> -butilo		C33	Tr = 0,91 min, 1,03 min (mezcla de atropodistereoisómeros 50:50), 632 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D19 4-(4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il) etil)-1- oxo-1H-isocromen-4-il) bencil)piperazin-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo		C35	Tr = 1,57 min, 708 [M+H] ⁺ , procedimiento 4.
Intermedio D21 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo- 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)- 4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin- 4-il)-1H-isocromen-1-ona		C37	Tr = 0,83 min, 605,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 9.
Intermedio D22 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H- pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil) 1- oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6- dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo		C38	Tr = 1,25 min, 644,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

(continuación)

Intermedio y Nombre		Int.	UPLC-EM
Intermedio D29 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		C42	Tr = 1,18 min, 524,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio D30 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		C43	Tr = 1,24 min, 544,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 14.
Intermedio D31 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		C44	Tr = 1,23 min, 544,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio D32 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		C45	Tr = 1,12 min, 528,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio D33 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona		C46	Tr = 0,65 min, 605,3 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.
Intermedio D34 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona		C47	Tr = 0,81 min, 511,3 [M+H] ⁺ , procedimiento 13.

Intermedio D23

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

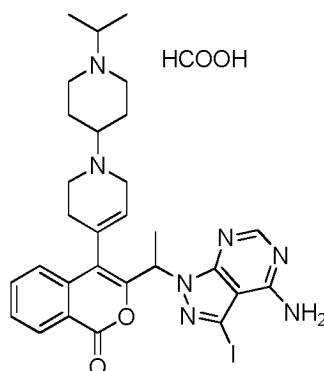


Se suspendió 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio D14, 1,5 g, 2,441 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y se añadió HCl 4 M en dioxano (15,26 ml, 61,0 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 4 h, después los volátiles se retiraron a presión reducida para dar el compuesto del título (1,56 g) en forma de un polvo de color rosa claro.

UPLC-EM: 0,47 min, 515 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio D24

formiato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

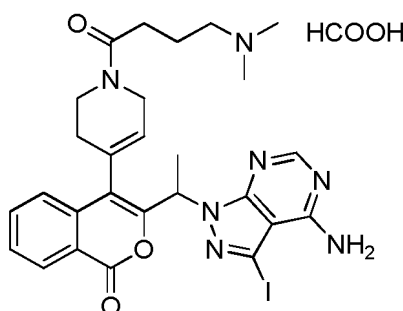


Una mezcla de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D23, 0,1 g, 0,182 mmol), 1-isopropilpiperidin-4-ona (0,064 ml, 0,438 mmol), DIPEA (0,032 ml, 0,182 mmol) y una espátula de sulfato sódico en DCM (3 ml) se agitó a ta durante 10 min. Después, se añadió ácido acético (0,061 ml, 1,09 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro sódico (154 mg, 0,726 mmol). La suspensión resultante se agitó durante 3 h a ta, después la reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 N. La mezcla heterogénea se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de FI (columna Biotage C18 de 30 g, gradiente de elusión de 100:0 a 60:40 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: 5/95 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH) produjo el compuesto del título (99,8 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 80 %) en forma de un polvo de color amarillo claro.

UPLC-EM: 0,71 min, 640 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio D25

formiato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(4-(dimetilamino)butanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



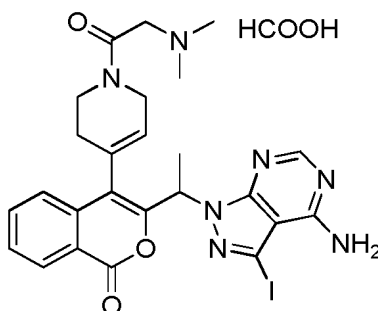
Se añadió DIPEA (0,253 ml, 1,452 mmol) a 0 °C a una suspensión agitada de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D23, 0,200 g, 0,363 mmol), HATU (0,166 g, 0,436 mmol) y clorhidrato del ácido 4-dimetilaminobutírico (0,073 g, 0,436 mmol) en 5:1

de THF/DMF (6 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min, después a ta durante 45 min más. La mezcla de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas recogidas se concentraron a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de FI (columna Biotage C18 de 30 g, gradiente de elusión de 100:0 a 70:30 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: 5/95 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH) para dar el compuesto del título (0,153 g, 0,227 mmol, rendimiento del 62,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM: 0,67 min, 628 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio D26

formiato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

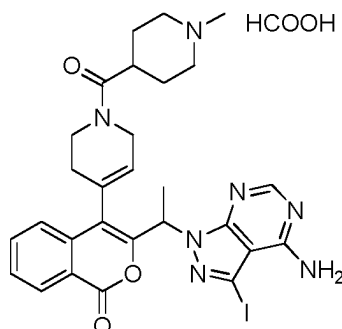


Siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio D25, a partir de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D23, 0,200 g, 0,363 mmol) y ácido 2-(dimetilamino)acético (0,045 g, 0,436 mmol) para dar el compuesto del título (0,127 g, 0,197 mmol, rendimiento del 54,2 %) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM: 0,64 min, 600 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio D27

formiato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

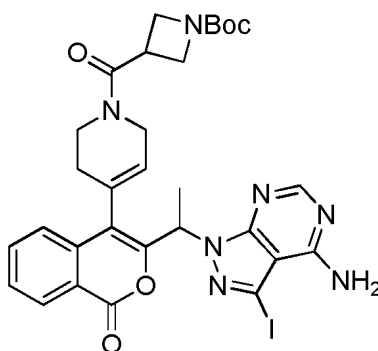


Siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio D25, a partir de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D23, 0,200 g, 0,363 mmol) y ácido 1-metilpiperidina-4-carboxílico (0,062 g, 0,436 mmol) para dar el compuesto del título (99,4 mg, 0,145 mmol, rendimiento del 39,9 %) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM: 0,65 min, 640 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio D28

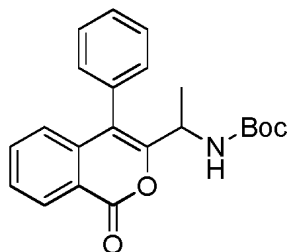
3-(4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



5 Siguiendo el procedimiento utilizado para la síntesis del Intermedio D25, a partir de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D23, 0,200 g, 0,363 mmol) y ácido boc-azetidin-3-carboxílico (0,088 g, 0,436 mmol) para dar el compuesto del título (0,252 g, 0,361 mmol, rendimiento del 99 %).
UPLC-EM: 1,04 min, 698 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio E1

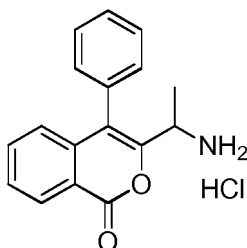
1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo



10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del intermedio B1 a partir de 1-(4-bromo-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio A3, 500 mg, 1,358 mmol), ácido fenilborónico (215 mg, 1,765 mmol), para dar el compuesto del título (112 mg, 22,6 %) en forma de un aceite amarillento.
UPLC-EM: 2,24 min, 731,0 [2M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio E2

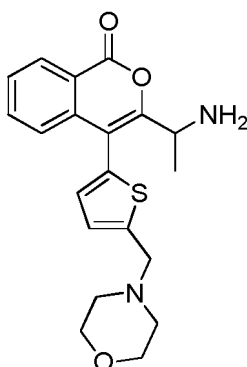
15 clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



20 Se disolvió 1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio E1, 112 mg, 0,306 mmol) en DCM (3 ml), después se añadió una solución de HCl 4 M en dioxano (3 ml, 12,00 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de Et₂O (50 ml) y la mezcla se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.
UPLC-EM: 1,43 min, 265,8 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Intermedio E3

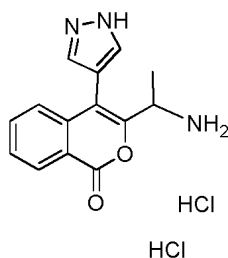
diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del intermedio B1 a partir de (1-(4-bromo-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etil)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio A3, 1 g, 2,72 mmol), 4-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)tiofen-2-il)metil)morfolina (0,840 g, 2,72 mmol), para dar (antes de secar se añadió una pequeña cantidad de $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ 1 M) el compuesto del título (587 mg, 71,2 %) en forma de un sólido de color amarillento. UPLC-EM: 0,39 min, 354,1 [(M+H)-NH₃)]⁺, procedimiento 9.

Intermedio E4

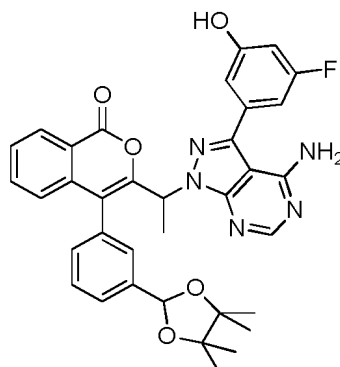
diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-1-ona



- 10 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del intermedio B1 a partir de 1-(4-bromo-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etilcarbamato de *tert*-butilo (intermedio A3, 500 mg, 1,358 mmol), ácido 1H-pirazol-4-ilborónico (198 mg, 1,765 mmol). Después de la purificación, las fracciones recogidas se añadieron con $\text{HCl}_{\text{acuoso}}$ al 37 % (1 ml) y se concentraron para dar el compuesto del título (158 mg, rendimiento del 35,5 %). UPLC-EM: 1,44 min, 256, 511 [M+H]⁺, procedimiento 3.

15 Intermedio F1

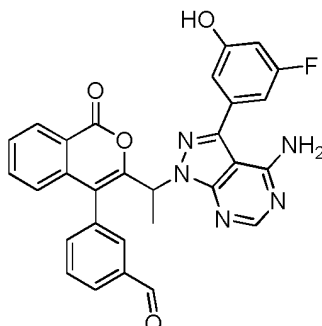
3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona



- 20 Se hicieron reaccionar 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D8, 1,14 g, 1,788 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,558 g, 3,58 mmol), K_2CO_3 (0,494 g, 3,58 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,196 g, 0,268 mmol) en dioxano (30 ml) durante una noche a 120 °C. La reacción se diluyó con DCM (100 ml), se filtró para retirar los sólidos y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un Biotage SNAP de 100 g con un gradiente de DCM y MeOH para dar el compuesto del título (819 mg, 73,7 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.
- 25 UPLC-EM: 1,23 min, 622,2 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio F2

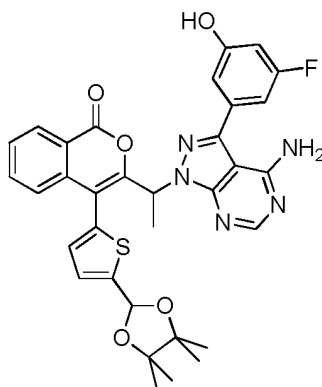
3-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído



- 5 Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio F1, 819 mg, 1,317 mmol) en MeCN (10 ml) y HCl_{acuoso} 2 M (30 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. La reacción se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo dos veces con DCM, las fracciones orgánicas combinadas se secaron a través de un separador de fases y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar el compuesto del título (598 mg, rendimiento del 87 %).
- 10 UPLC-EM: 0,97 min, 522,1 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio F3 y ejemplo

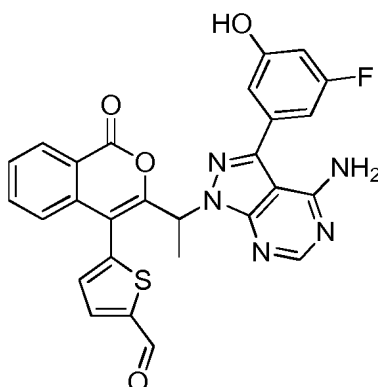
3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



- 15 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del intermedio F1, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D13, 385 mg, 0,598 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (187 mg, 1,197 mmol) para dar el compuesto del título (254 mg, 67,6 %) en forma de un sólido de color amarillento.
- UPLC-EM: 5,13 min, 627,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Intermedio F4

5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído

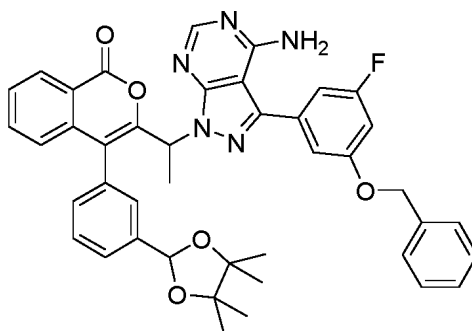


El compuesto del título se preparó de un modo similar al del intermedio F2, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio F3, 254 mg, 0,405 mmol) en MeCN (4 ml) /HCl_{acuoso} 2 M (4 ml) para dar el compuesto del título (201 mg, 94 %) en forma de un sólido de color amarillento.

UPLC-EM: 1,73 min, 528,1 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio F5

3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona

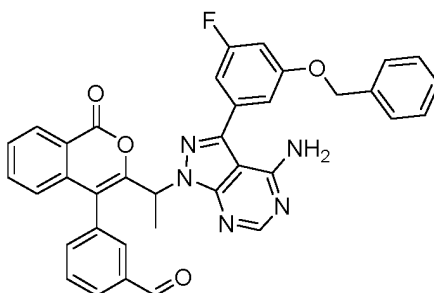


En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió 3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G18, 400 mg, 1,194 mmol) en 7 ml de DMF seca, después se añadió K₂CO₃ (254 mg, 1,837 mmol). Después de agitar durante 5 min, se añadió una solución de 3-(1-bromoetil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio C26, 420 mg, 0,918 mmol) en 7 ml de DMF seca y la mezcla transparente de color pardo se calentó a 60 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió a t.a., después se añadieron 30 ml de HCl 0,5 M y 50 ml de EtOAc y se agitó durante 15 min. Las fases se separaron y el material en bruto se purificó por cromatografía eluyendo con DCM/MeOH (80/20) en DCM para dar el compuesto del título (820 mg) en forma de un aceite de color pardo. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

UPLC-EM: 1,48 min, 712,28 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio F6

3-(3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído

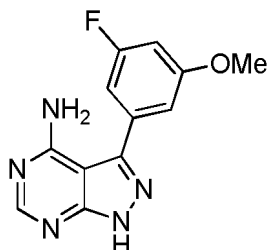


Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio F5, 654 mg, 0,919 mmol) en MeCN, después se añadió HCl 2 M y

la mezcla se agitó durante una noche. Se añadieron DCM (25 ml) y agua (25 ml), después las fases se separaron y la fase acuosa se lavó de nuevo con 10 ml de DCM. Las fases orgánicas recogidas se concentraron para dar el compuesto del título (490 mg, 0,801 mmol, rendimiento del 87 %) en forma de un aceite de color pardo.
 UPLC-EM: 1,28 min, 612,15 [M+H]⁺, procedimiento 9.

5 Intermedio G1

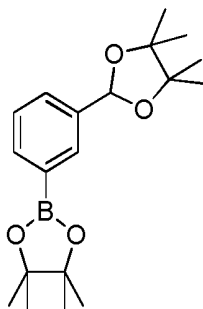
3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Se hicieron reaccionar 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1,52 g, 5,82 mmol), ácido 3-fluoro-5-metoxifenilborónico (1,4 g, 8,24 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (0,18 g, 0,246 mmol) y 8,7 ml de NaOH_{acuoso} 1 M (8,73 mmol) en DMF (13 ml) en una atmósfera de Ar a 120 °C durante 48 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl_{acuoso} 1 M (10 ml), se secó a presión reducida y el aceite en bruto oscuro se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un Biotage SNAP de 100 g con un gradiente de DCM e iPrOH para dar el compuesto del título (275 mg, 18,2 %) en forma de un sólido de color amarillento.
 UPLC-EM: 0,54 min, 260,0 [M+H]⁺, procedimiento 9.

15 Intermedio G2

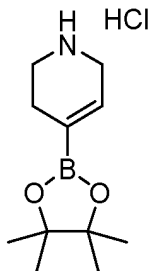
4,4,5,5-tetrametil-2-(3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)fenil)-1,3,2-dioxaborolano



Se disolvieron ácido (3-formilfenil)borónico (5 g, 33,3 mmol), 2,3-dimetilbutano-2,3-diol (19,70 g, 167 mmol) y monohidrato del ácido p-toluenosulfónico (0,317 g, 1,667 mmol) en tolueno (278 ml) y se sometió a reflujo con un aparato Dean-Stark durante 3 h hasta la finalización de la reacción. La mezcla se secó a presión reducida y el residuo se diluyó con AcOEt (250 ml) y se lavó tres veces con agua abundante, una vez con NaCl_{acuoso} saturado (250 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un Biotage SNAP de 100 g+50 g con un gradiente de hexano y AcOEt para dar el compuesto del título (8,5 g, 77 %) en forma de un sólido de color blanco.
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,72 (s, 1H), 7,63 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,31 - 7,44 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 1,24 - 1,37 (s, 18H), 1,18 (s, 6H).

Intermedio G3

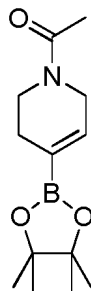
clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina



Se suspendió 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (2 g, 6,47 mmol) en MTBE (8,1 ml) y HCl 2 M en Et₂O (24 ml). La reacción se agitó a ta durante una noche, el precipitado de color blanco formado se recogió por filtración y se lavó con Et₂O para dar el compuesto del título (1,434 g, 90 %). UPLC-EM: 0,51 min, 210,3 [M+H]⁺, procedimiento 9.

5 Intermedio G4

1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etanona

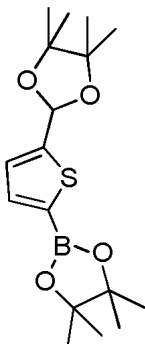


Se suspendió clorhidrato de 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (Intermedio G3, 1,4 g, 5,70 mmol) en DCM (15 ml) a 0 °C, después se añadieron TEA (2,384 ml, 17,10 mmol) y AcCl (0,405 ml, 5,70 mmol). La reacción se dejó calentar hasta ta y se agitó durante 30 min más, después el volumen de la reacción se redujo a 1/3 del volumen inicial y el residuo se diluyó con AcOEt (150 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con HCl_{acuoso} 0,2 M y una vez con NaCl_{acuoso} saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y el disolvente se retiró a presión reducida para dar el compuesto del título (1,24 g, rendimiento del 87 %) en forma de un sólido de color amarillento.

UPLC-EM: 0,83 min, 252,3 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G5

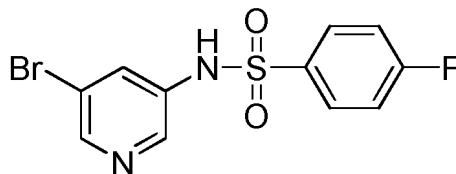
4,4,5,5-tetrametil-2-(5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano



El compuesto del título se preparó de manera análoga al intermedio G2, a partir de ácido (5-formiltiofen-2-il)borónico (2,5 g, 16,03 mmol) para dar el producto deseado (3,93 g, 72,5 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) d ppm 7,38 (d, J = 3,53 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 0,98 - 1,52 (m, 24H).

Intermedio G6

N-(5-bromopiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida



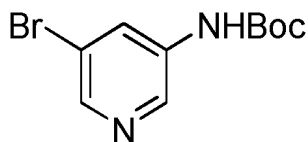
A una solución de 5-bromopiridin-3-amina (3 g, 17,34 mmol) en EtOH absoluto (15 ml), se añadió cloruro de 4-fluorobenceno-1-sulfonilo (0,989 g, 5,08 mmol) y la reacción se agitó durante una noche. El etanol se retiró a presión reducida y el residuo se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó una vez con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (158 mg, rendimiento del 24,4 %) en forma de

un sólido de color amarillo pálido.

UPLC-EM: 0,96 min, 331 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G7

5-bromopiridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo



5

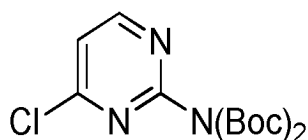
A una solución de 5-bromopiridin-3-amina (3 g, 17,34 mmol) en DCM seco (25 ml), se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (3,78 g, 17,34 mmol) con agitación. La solución resultante se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica 1 M en THF (17,34 ml, 17,34 mmol) durante 20 min. La solución se agitó durante una noche. Después, la solución se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó una vez con NaHCO₃ sat. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Finalmente, el material en bruto se purificó en Si Biotage de 50 g con un gradiente de hexano y EtOAc. El compuesto del título se recuperó (2,60 g, rendimiento del 54,9 %) en forma de un sólido de color blanco.

10

UPLC-EM: 1,07 min, 273 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G8

4-Cloro-2-amino(biscarbamato)-pirimidina



15

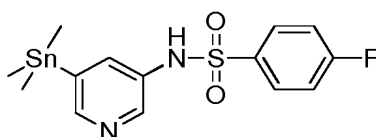
A una solución de 4-cloropirimidin-2-amina (1,0 g, 7,72 mmol) en DCM seco (30 ml), se añadieron N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,094 g, 0,772 mmol) y N-etil-N,N-isopropilpropan-2-amina (2,494 g, 19,30 mmol). Después de 10 min, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,685 g, 7,72 mmol) y la solución resultante se agitó durante una noche. La reacción se diluyó con DCM (40 ml) y se lavó una vez con NaHCO₃ sat. La fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. Finalmente, el material en bruto purificó en Si Biotage de 50 g con un gradiente de hexano y EtOAc. El compuesto del título se recuperó (0,53 g, 69,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

20

UPLC-EM: 1,24 min, 330 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G9

4-fluoro-N-(5-(trimetilestanil)piridin-3-il)bencenosulfonamida



25

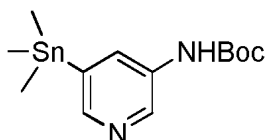
A una solución de N-(5-bromopiridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida (intermedio G6, 158 mg, 0,477 mmol) en dioxano seco (6 ml), se añadieron 1,1,1,2,2,2-hexametildiastano (0,340 ml, 1,637 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (105 mg, 0,091 mmol). La solución se calentó a 100 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró al vacío y finalmente el material en bruto se purificó en Si Biotage de 10 g con un gradiente de hexano y EtOAc. El compuesto del título se recuperó (165 mg, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco.

30

UPLC-EM: 0,99 min, 417 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G10

(5-(trimetilestanil)piridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo



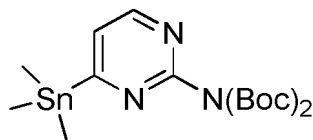
35

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del intermedio **G9** usando (5-bromopiridin-3-il)carbamato de *tert*-butilo (Intermedio G7, 600 mg, 2,197 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiastano (0,820 ml, 3,95 mmol) para

proporcionar el compuesto del título (165 mg, 0,398 mmol, rendimiento del 83 %) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM: 0,82 min, 359 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G11

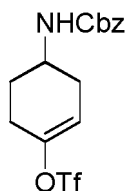
4-trimetilestanil-2-amino-(biscarbamato)-pirimidina



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del intermedio **G9** usando 4-cloro-2-amino(biscarbamato)-pirimidina (Intermedio G8, 400 mg, 1,21 mmol), 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (0,503 ml, 2,43 mmol) para proporcionar el compuesto del título (398 mg, 69,8 %) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM: 1,42 min, 460 [M+H-Boc]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G12

trifluorometanosulfonato de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohex-1-en-1-ilo

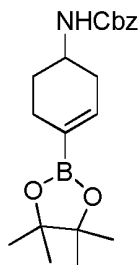


A una solución de bis(trimetilsilil)amida sódica 1 M en THF (22,24 ml, 22,24 mmol) en THF seco (25 ml), enfriada previamente a -78 °C, se añadió lentamente una solución de (4-oxociclohexil)carbamato de bencilo (2,5 g, 10,11 mmol) en THF seco (25 ml). La solución se agitó durante 30 min a -78 °C y después se añadió una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (7,58 g, 21,23 mmol) en THF seco (25 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 min y después se dejó que alcanzara temperatura ambiente. La reacción se diluyó con éter dietílico (200 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH (100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó por Si Biotage de 50 g con un gradiente de heptano y EtOAc para dar el compuesto del título (1,43 g, 3,77 mmol, rendimiento del 37,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM: 1,25 min, 380 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G13

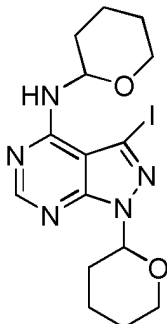
(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo



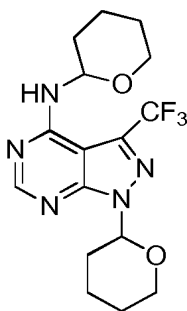
A una solución de trifluorometanosulfonato de 4-(((benciloxi)carbonil)amino)ciclohex-1-en-1-ilo (1,4 g, 3,69 mmol) en DMF seca, se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (intermedio G12, 0,984 g, 3,88 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0,904 g, 1,107 mmol) y acetato potásico (1,07 g, 11,07 mmol) y la reacción se agitó durante una noche a 80 °C. Se retiró DMF y el residuo se diluyó en acetato de etilo (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (100 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó por Si Biotage de 50 g con un gradiente de heptano y EtOAc para dar el compuesto del título (0,984 g, 15 %) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM: 1,28 min, 358 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G14

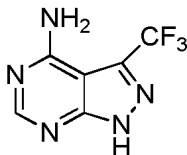
3-yodo-N,1-bis(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina

5 A una solución de 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (1 g, 3,83 mmol) en DMF seca (15 ml), Se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (1,103 ml, 11,49 mmol) y monohidrato del ácido 4-metilbencenosulfónico (0,208 ml, 0,958 mmol). La solución se agitó durante 5 días a 90 °C. El disolvente se retiró y el producto se purificó por Si Biotage 25 g con un gradiente de heptano y acetato de etilo para dar el compuesto del título (320 mg, rendimiento del 19,5 %). UPLC-EM: 0,68 min, 430 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G15**N,1-bis(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

10 A una solución de 3-yodo-N,1-bis(tetrahydro-2H-piran-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G14, 322 mg, 0,75 mmol, rendimiento del 31,6 %) en DMF seca (6 ml), se añadieron yoduro de cobre (I) (429 mg, 2,250 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,096 ml, 0,750 mmol) y la solución se agitó durante 18 h a 80 °C. Se retiró DMF a presión reducida y el producto se purificó por Si Biotage de 25 g con un gradiente de heptano y EtOAc para dar el compuesto del título (88 mg, rendimiento del 31,6 %).

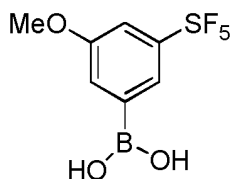
15 UPLC-EM: (mezcla de diaestereoisómeros) 1,16 y 1,18 min, 372 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G16**3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina**

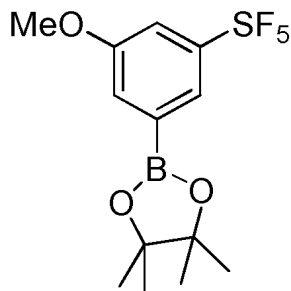
20 A una solución de N,1-bis(tetrahydro-2H-piran-2-il)-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (intermedio G15, 88 mg, 0,237 mmol) en EtOH (5 ml), se añadió agua (0,5 ml). Después, se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (0,3 ml, 0,237 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró para dar el compuesto del título (45 mg, 93 %) en forma de un sólido de color amarillo.

UPLC-EM: 0,47 min, 204 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G17**Ácido 3-pentafluoruro de metoxifenilazufre-5-borónico**



Etapa 1. 2-(3-metoxi-5-(pentafluoro-16-sulfanil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (intermedio G17.1)



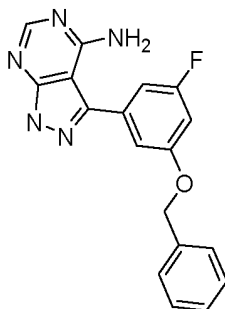
A una solución de pentafluoruro de 3-metoxifenilazufre (0,5 g, 2,135 mmol) en THF seco (10 ml), se añadieron 4,4'-di-*terc*butil-2,2'-bipiridina (0,115 g, 0,427 mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,488 g, 1,922 mmol) e $\text{Ir}_2(\text{COD})_2\text{OMe}_2$ (0,142 g, 0,214 mmol) y la solución se agitó durante una noche a 80 °C. El disolvente se retiró y el producto se purificó por Si Biotage de 25 g con un gradiente de heptano y EtOAc para dar 2-(3-metoxi-5-(pentafluoro-16-sulfanil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (intermedio G17, 1,621 mg, rendimiento del 81 %) en forma de un sólido de color amarillo.

Etapa 2

A una solución de 2-(3-metoxi-5-(pentafluoro-16-sulfanil)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (Intermedio G17, 1,621 mg, 1,724 mmol) en THF (6 ml), se añadió HCl acuoso 6 N y la solución se agitó durante 3 h. El disolvente se retiró y el producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 SNAP (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); (Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (245 mg, rendimiento del 51,1 %) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM: 0,71 min, 279 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G18

3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina



Se suspendieron 3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (6,10 mmol 1,591 g), ácido (3-(benciloxi)-5-fluorofenil)borónico (4,06 mmol 1,0 g), dppf (0,610 mmol, 338 mg), fostato potásico anhidro (10,16 mmol, 2,157 g) en dioxano y la mezcla se calentó a 180 °C durante 25 min en un reactor de microondas, después se vertió en 100 ml de agua. La mezcla se agitó durante una noche, después se filtró en un embudo buchner lavando con 30 ml de agua. El material en bruto se purificó por cromatografía, eluyendo con DCM/MeOH (80/20) en DCM para dar el compuesto del título (450 mg, 1,342 mmol, rendimiento del 33 %) en forma de un sólido de color beige. UPLC-EM: 1,42 min, 336,15 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Intermedio G19

4-(trimetilestanil)-1H-indazol

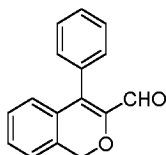


A una solución de 4-yodo-1H-indazol (500 mg, 2,049 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) se añadieron 1,1,1,2,2,2-hexametildiestanano (1,0 g, 3,07 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (237 mg, 0,250 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 h. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 60 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (576 mg, 66 %).

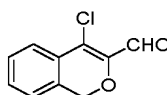
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 - 13,13 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45 - 7,52 (m, 1H), 7,24 - 7,32 (m, 1H), 7,20 (s, 1H), 0,11 - 0,58 (m, 9H).

Intermedio G20

4-fenil-1H-isocromeno-3-carbaldehído



Etapa 1. 4-cloro-1H-isocromeno-3-carbaldehído (Intermedio G20.1)



A isocroman-4-ona disponible en el mercado (900 mg, 6,07 mmol) en DCM (18 ml), se añadieron en secuencia DMF (0,706 ml) y POCl₃ (1,699 ml, 18,23 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a t.a. La mezcla se calentó a reflujo durante 6 h y se mantuvo a t.a. durante una noche.

La mezcla de reacción se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua y NaCl sat., después se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó al vacío. El material en bruto resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar 4-cloro-1H-isocromeno-3-carbaldehído (Intermedio G20.1, 716 mg, rendimiento del 60,6 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 (s, 1H), 7,61 - 7,81 (m, 1H), 7,42 - 7,58 (m, 2H), 7,20 - 7,40 (m, 1H), 5,21 (s, 2H). UPLC-EM: 0,94 min, 195 [M+H]⁺, procedimiento 9.

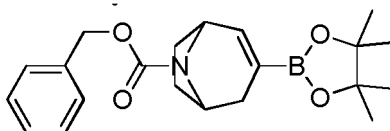
Etapa 2

Se cerraron herméticamente X-phos Pd G2 (116 mg, 0,147 mmol) y ácido fenilborónico (538 mg, 4,41 mmol) en un recipiente cerrado equipado con una barra magnética y el oxígeno se retiró mediante un ciclo de Ar/vacío. Se añadió una solución desgasificada de 4-cloro-1H-isocromeno-3-carbaldehído (Intermedio G20.1, 716 mg, 3,68 mmol) en THF (8 ml), seguido de una solución desgasificada de K₃PO₄ · H₂O (1,795 ml, 7,36 mmol) en agua (8 ml) y la mezcla resultante se agitó a t.a. durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 M (15 ml) y la misma cantidad de AcOEt. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó al vacío y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 120 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (821 mg, rendimiento del 94 %).

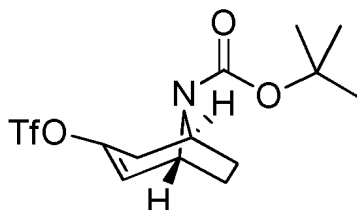
UPLC-EM: 1,12 min, 237 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G21

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de bencilo



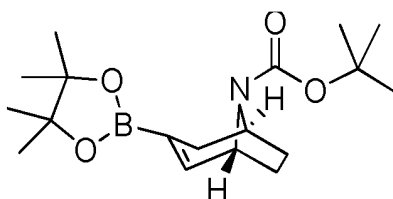
Etapa a. 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de (1R,5S)-terc-butilo (Intermedio

G21.1)

A una solución de BIS(TRIMETILSILIL)AMIDA SÓDICA 1 M EN THF (12,43 ml, 12,43 mmol) en THF seco (10 ml), enfriada previamente a -78 °C, se añadió lentamente una solución de 3-oxo-8-azabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (2 g, 8,88 mmol) en THF seco (10 ml) y la solución resultante se agitó durante 1 h a -78 °C. Después, se añadió lentamente una solución de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-(trifluorometilsulfonyl)metanosulfonamida (3,49 g, 9,77 mmol) en THF seco (10 ml) y la reacción se agitó 30 min a -78 °C y 1 h a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa 1 M de NaOH. La fase orgánica se recogió, se secó, se filtró y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto se purificó con Si Biotage de 50 g con un gradiente de heptano y EtOAc, proporcionando 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (2,93 g, 8,20 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

UPLC-EM: 1,30 min, 258 [M+H-Boc]⁺, procedimiento 9.

Etapa b. 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (Intermedio G21.2)



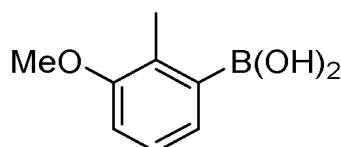
A una solución de 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (Intermedio G21.1, 2,93 g, 8,20 mmol) en DMF seca (29 ml), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,290 g, 9,02 mmol), acetato potásico (2,414 g, 24,60 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (2,009 g, 2,460 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el compuesto diana se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (Snap de 50 g, heptano:acetato de etilo de 100:0 a 7:3), proporcionando 3-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de (1R,5S)-*terc*-butilo (Intermedio G21.2, 1,93 g, 5,76 mmol, rendimiento del 70,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM: 1,34 min, 280 [M+H-tBu]⁺, procedimiento 9.

Etapa c.

A una solución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio G21.2, 1,93 g, 5,76 mmol) en dioxano seco (20 ml), se añadió cloruro de hidrógeno 4 M en 1,4-dioxano (5,76 ml, 23,03 mmol) y la solución se agitó durante 1 h. Después, el disolvente se retiró. El material en bruto se disolvió en DCM seco (20,00 ml), se añadieron N-(benciloxicarboniloxi)succinimida (1,964 ml, 6,91 mmol) y trietilamina (3,14 ml, 23,03 mmol) y la suspensión se agitó durante 1 h. Después, el disolvente se retiró y el producto se purificó por Si Biotage de 25 g con un gradiente de heptano y EtOAc, proporcionando el compuesto del título (810 mg, 2,194 mmol, rendimiento del 38,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM: 1,30 min, 258 [M+H-Boc]⁺, procedimiento 9

Intermedio G23**ácido 5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)borónico**

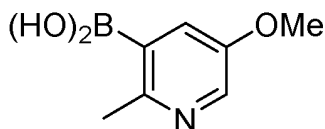
A una solución de 3-bromo-5-metoxi-4-metilpiridina (0,5 g, 2,475 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (0,691 g, 2,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (0,606 g, 0,742 mmol) y acetato potásico (0,729 g, 7,42 mmol) y la solución se calentó a 80 °C. La reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en THF (5,00 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno

acuoso 12 N (4,12 ml, 49,5 mmol) y se agitó durante 3 h. Después, el disolvente se retiró y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18 (eluyente ((H₂O/ACN)) 95:5 + 0,1 % de HCOOH):{(ACN/H₂O) 95:5 + 0,1 % HCOOH} de 95:5 a 0:100, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (350 mg, 2,096 mmol, 85 %)

5 UPLC-EM: 0,14 min, 168 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Intermedio G24

ácido (5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)borónico

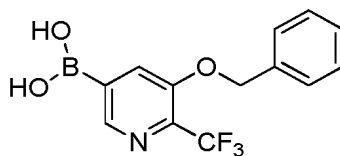


10 A una solución de 3-bromo-5-metoxi-2-metilpiridina (500 mg, 2,475 mmol) en 1,4-dioxano seco (5 ml), se añadieron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (691 mg, 2,72 mmol), Pd(dppf)Cl₂ · CH₂Cl₂ (606 mg, 0,742 mmol) y acetato potásico (729 mg, 7,42 mmol) y la solución se calentó a 80 °C. La reacción se agitó durante una noche. Después, el disolvente se retiró y el residuo se disolvió en THF (5,00 ml) y se añadió cloruro de hidrógeno acuoso 12 N (4,12 ml, 49,5 mmol) y se agitó durante 3 h. Después, el disolvente se retiró y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida C-18 (eluyente ((H₂O/ACN)) 95:5 + 0,1 % de HCOOH):{(ACN/H₂O) 95:5 + 0,1 % de HCOOH} de 95:5 a 0:100, proporcionando el compuesto del título (350 mg, 2,096 mmol, rendimiento del 85 %) en forma de un sólido de color blanco.

15 UPLC-EM: 0,13 min, 168 [M+H]⁺, procedimiento 9.

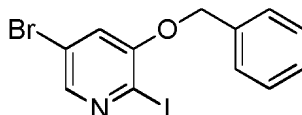
Intermedio G25

ácido (5-(benciloxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico



20

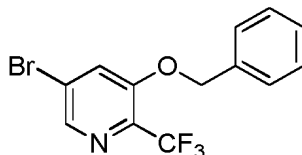
Etap a. 3-(benciloxi)-5-bromo-2-yodopiridina (Intermedio G25.1)



25 A una solución de 5-bromo-2-yodopiridin-3-ol (0,700 g, 2,334 mmol, preparada de acuerdo con Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013, 2, 6784) en THF seco (10 ml), enfriada previamente a 0 °C, se añadieron alcohol bencilico (0,728 ml, 7,00 mmol), TRIFENILFOSFINA (PPh₃) (2,095 ml, 7,00 mmol) y AZODICARBOXILATO DE DIISOPROPILO (1,287 ml, 6,54 mmol). La reacción se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el producto se purificó por Si Biotage de 50 g con un gradiente de heptano y EtOAc para dar 3-(benciloxi)-5-bromo-2-yodopiridina (Intermedio G25.1, 835 mg, 2,141 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de una espuma de color blanco.

UPLC-EM: min, [M+H]⁺, procedimiento 9.

30 Etap b. 3-(benciloxi)-5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (Intermedio G25.2)

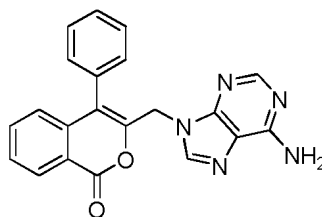


35 A una solución de 3-(benciloxi)-5-bromo-2-yodopiridina (Intermedio G25.1, 800 mg, 2,051 mmol) en DMF seca (10 ml), se añadieron yoduro de cobre (I) (2344 mg, 12,31 mmol) y 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acetato de metilo (0,522 ml, 4,10 mmol) y la suspensión se agitó durante una noche a 80 °C. Después, el sólido se retiró por filtración sobre un lecho de celite y se retiró el disolvente. El producto se purificó con Si Biotage de 25 g con un gradiente de heptano y EtOAc, proporcionando 3-(benciloxi)-5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (Intermedio G25.2, 320 mg, 0,964 mmol, rendimiento del 47,0 %) en forma de un sólido de color blanco. UPLC-EM: 1,30 min, 330 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Etapas c.

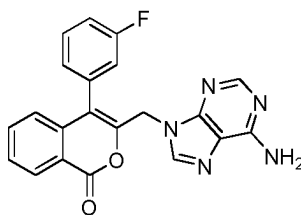
A una solución de 3-(benciloxi)-5-bromo-2-(trifluorometil)piridina (**Intermedio G25.2**, 521 mg, 1,569 mmol) en 1,4-dioxano seco (10 ml), se añadieron 4,4,4',4'',5,5,5',5''-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (438 mg, 1,726 mmol), [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropalladio (II) (344 mg, 0,471 mmol) y acetato potásico (462 mg, 4,71 mmol) y la suspensión se agitó a 90 °C durante una noche. Después, se añadió HCl 4 N (10 ml) y la solución se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida C18, Snap de 30 g, eluyente ((H₂O/ACN)) 95:5 + HCOOH de 0,1 % : {(ACN/H₂O) 95:5 + 0,1 % de HCOOH} de 95:5 a 0:100, proporcionando el compuesto del título (400 mg, 1,347 mmol, rendimiento del 86 %) en forma de un sólido de color blanco.

UPLC-EM: 0,97 min, 298 [M+H]⁺, procedimiento 9.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS**Ejemplo 1****3-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

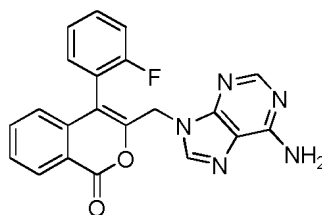
Se disolvieron 3-(bromometil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (**Intermedio C1**, 35 mg, 0,111 mmol), 9H-purin-6-amina disponible en el mercado (30,0 mg, 0,222 mmol) y K₂CO₃ (30,7 mg, 0,222 mmol) en DMF (1 ml) y se agitaron durante 5 min a TA y después 10 min a 50 °C. Después, se añadió HCl acuoso 2 M (0,5 ml) y la mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (19 mg, 46,3 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,16 - 8,27 (m, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,74 - 7,86 (m, 1H), 7,47 - 7,70 (m, 6H), 7,14 - 7,30 (m, 2H), 6,94 - 7,06 (m, 1H), 5,09 (s, 2H). UPLC-EM: 2,01 min, 370,3 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 2**3-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(bromometil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (**intermedio C4**, 50 mg, 0,150 mmol), 9H-purin-6-amina disponible en el mercado (40,6 mg, 0,300 mmol) y K₂CO₃ (41,5 mg, 0,300 mmol) para dar el compuesto del título (36,4 mg, 62,6 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,14 - 8,22 (m, 1H), 8,07 (d, J = 9,70 Hz, 2H), 7,74 - 7,84 (m, 1H), 7,51 - 7,70 (m, 2H), 7,37 - 7,46 (m, 1H), 7,27 - 7,36 (m, 2H), 7,11 (s, 2H), 6,89 - 7,04 (m, 1H), 5,07 (s, 2H). UPLC-EM: 2,09 min, 388,3 [M+H]⁺, procedimiento 2.

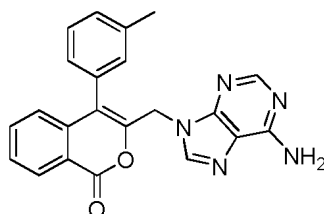
Ejemplo 3**3-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(bromometil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C2, 60 mg, 0,180 mmol), 9H-purin-6-amina (48,7 mg, 0,360 mmol) y K₂CO₃ (49,8 mg, 0,360 mmol) para dar el compuesto del título (45 mg, 64,5 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,15-8,24 (m, 1H), 7,97-8,08 (m, 2H), 7,75-7,84 (m, 1H), 7,51-7,72 (m, 3H), 7,34-7,47 (m, 2H), 6,86-7,28 (m, 3H), 4,34 (s, 2H). UPLC-EM: 1,92 min, 384,4 [M+H]⁺, Procedimiento 2.

Ejemplo 4

3-((6-Amino-9H-purin-9-il)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

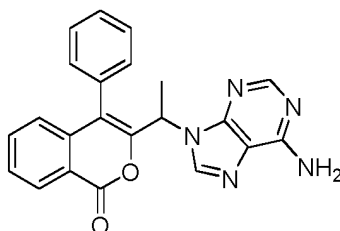


10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(bromometil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio C3, 64 mg, 0,190 mmol), 9H-purin-6-amina (52,5 mg, 0,39 mmol) y K₂CO₃ (53,7 mg, 0,39 mmol) para dar el compuesto del título (35 mg, 47 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 - 8,27 (m, 1H), 8,00 - 8,14 (m, 2H), 7,75 - 7,86 (m, 1H), 7,57 - 7,71 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,27 - 7,38 (m, 3H), 7,11 - 7,25 (s, 2H), 6,96 - 7,09 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 2,37 (s, 3H). UPLC-EM: 2,37 min, 384,3 [M+H]⁺, procedimiento 2.

15 Ejemplo 5

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

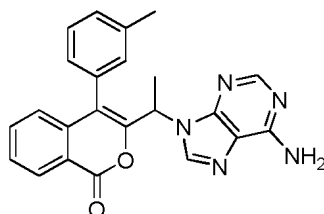


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C7, 70 mg, 0,213 mmol), 9H-purin-6-amina (57,5 mg, 0,425 mmol) y K₂CO₃ (58,8 mg, 0,425 mmol) para dar el compuesto del título (31 mg, 38 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,40 (s, 1H), 8,14 - 8,27 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,37 - 7,85 (m, 7H), 7,17 - 7,24 (s a, 2H), 6,88 - 6,98 (m, 1H), 5,33 - 5,49 (m, 1H), 4,03 - 4,20 (m, 1H), 1,75 - 1,91 (d, 3H). UPLC-EM: 2,35 min, 384,4 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 6

25 3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

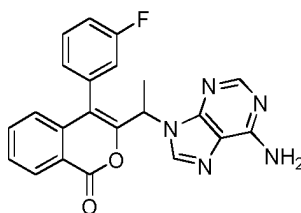


30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(1-bromoetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C5, 80 mg, 0,23 mmol), 9H-purin-6-amina (63 mg, 0,46 mmol) y K₂CO₃ (64,4 mg, 0,46 mmol) para dar el compuesto del título (50 mg, 54 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,27 - 8,38 (m, 1H), 8,16 - 8,25 (m, 1H), 8,00 - 8,09 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 1H), 7,57 - 7,67 (m, 1H), 7,36 - 7,51 (m, 1H), 7,28 - 7,36 (m, 1H), 7,11 - 7,26 (m, 4H), 6,88 - 7,01 (m, 1H), 5,35 - 5,52 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,71 - 1,92 (m, 3H). UPLC-EM: 3,32 min, 398 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 7

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

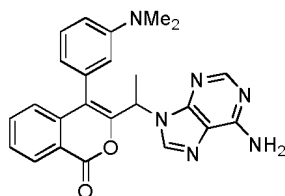


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(1-bromoetil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C6, 70 mg, 0,202 mmol), 9H-purin-6-amina (54,5 mg, 0,403 mmol) y K_2CO_3 (55,7 mg, 0,403 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 37,1 %).

- 5 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,20-8,10 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,37-7,20 (m, 3H), 6,95-6,85 (m, 1H), 5,50-5,40 (m, 1H), 1,85 - 1,82 (m, 3H). UPLC-EM: 2,89 min, 402 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 8

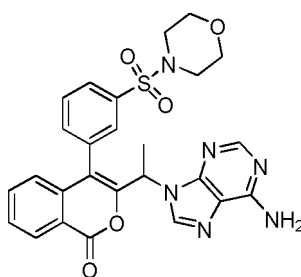
3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona



- 10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(1-bromoetil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C8, 86 mg, 0,231 mmol), 9H-purin-6-amina (46,8 mg, 0,347 mmol) y K_2CO_3 (47,9 mg, 0,347 mmol) para dar el compuesto del título (36 mg, 37 %). La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). El producto resultante se purificó
- 15 adicionalmente por HPLC preparativa (procedimiento 1) para dar el compuesto del título (12 mg, 12 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,38 (s, 1H), 8,12 - 8,24 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,73 - 7,84 (m, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 1H), 7,27 - 7,42 (m, 1H), 7,14 - 7,25 (s a, 2H), 6,97 - 7,07 (m, 1H), 6,87 - 6,91 (m, 1H), 6,79 - 6,86 (m, 1H), 6,62 - 6,71 (m, 1H), 5,42 - 5,62 (m, 1H), 2,86 y 2,98 (2 s, 6H, 3H cada uno), 1,75 - 1,90 (m, 3H). UPLC-EM: 4,68 min, 427 $[M+H]^+$, procedimiento 1.

Ejemplo 9

3-(1-(6-Amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



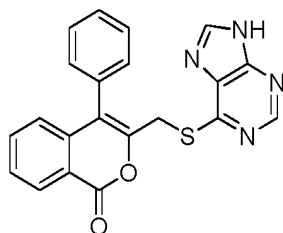
- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(1-bromoetil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C9, 68 mg, 0,142 mmol), 9H-purin-6-amina (57,6 mg, 0,426 mmol) y K_2CO_3 (29,5 mg, 0,213 mmol) para dar el compuesto del título (30 mg, 37,1 %).

La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). El producto resultante se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar el compuesto químicamente puro (10 mg, 13 %) y un lote con una pureza menor (9 mg, 12 %).

- 30 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,45-8,35 (m, 1H), 8,30-8,20 (m, 1H), 8,05-7,65 (m, 6H), 7,45 (s a, 2H), 6,90 (t, 1H), 5,30-5,45 (m, 1H), 3,60-2,6 (m, 8H), 1,80-1,55 (m, 1H). UPLC-EM: 3,59 min, 533 $[M+H]^+$, procedimiento 1.

Ejemplo 10

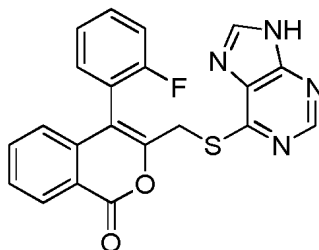
3-(1-(9H-Purin-6-iltio)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



Se disolvieron 3-(bromometil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio C1, 35 mg, 0,111 mmol), hidrato de 9H-purina-6-tiol (18,9 mg, 0,111 mmol) y K_2CO_3 (15,35 mg, 0,111 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó a TA durante 1 h y 30 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con agua (10 ml) y HCl_{acuoso} 0,1 N (1 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc y las fases orgánicas recogidas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (procedimiento 2) para dar el compuesto del título (24 mg, 56 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,51 (s, 1H), 8,33 - 8,44 (m, 1H), 8,19 - 8,30 (m, 1H), 7,73 - 7,85 (m, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,60 (m, 3H), 7,35 - 7,43 (m, 2H), 6,91 - 7,05 (m, 1H), 4,46 (s, 2H). UPLC-EM: 2,80 min, 387,3 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 11

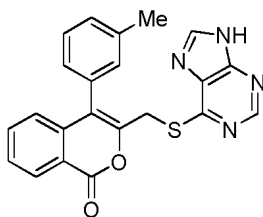
3-((9H-Purin-6-iltio)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 10, 3-(bromometil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C2, 37 mg, 0,111 mmol), hidrato de 9H-purina-6-tiol (18,90 mg, 0,111 mmol) y K_2CO_3 (15,35 mg, 0,111 mmol) para dar el compuesto del título (33 mg, 73,5 %). RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,41 (m, 2H), 8,19 - 8,24 (m, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 1H), 7,51 - 7,66 (m, 2H), 7,25 - 7,51 (m, 3H), 6,81 - 7,02 (m, 1H), 4,27 - 4,66 (s, 2H). UPLC-EM: 2,68 min, 405,3 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 12

3-((9H-Purin-6-iltio)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

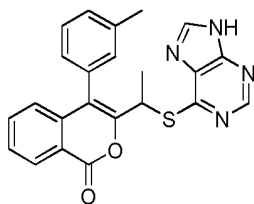


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 10, 3-(bromometil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C3, 64 mg, 0,194 mmol), hidrato de 9H-purina-6-tiol (33 mg, 0,194 mmol) y K_2CO_3 (27 mg, 0,111 mmol) para dar el compuesto del título (64 mg, 82 %).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13,01-13,77 (s a, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,15-8,22 (m, 1H), 7,71-7,79 (m, 1H), 7,55-7,62 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 1H), 4,11-4,56 (m, 2H), 2,28 (s, 3H). UPLC-EM: 3,15 min, 401,3 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 13

3-(1-(9H-Purin-6-iltio)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

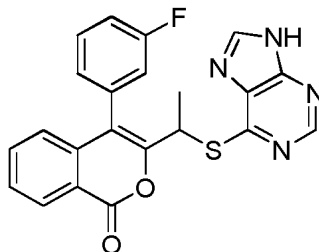


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 10, 3-(1-bromoetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C5, 67 mg, 0,195 mmol), hidrato de 9H-purina-6-tiol (33,2 mg, 0,195 mmol) y K_2CO_3 (27 mg, 0,111 mmol) para dar el compuesto del título (70 mg, 87 %)

5 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,5 (s a, 1H), 8,45-8,39 (m, 2H), 8,26-8,21 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H), 7,50-7,20 (m, 3H), 7,10-6,95 (m, 2H), 5,40-5,30 (m, 1H), 2,45 (s, 1,5H), 2,20 (2, 1,5H), 1,72-1,67 (m, 3H). UPLC-EM: 3,32 min, 415,4 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 14

3-(1-(9H-Purin-6-iltio)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona



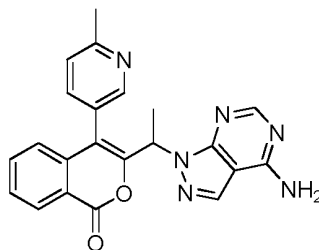
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 10, 3-(1-bromoetil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C6, 70 mg, 0,202 mmol), hidrato de 9H-purina-6-tiol (34,3 mg, 0,202 mmol) y K_2CO_3 (27,9 mg, 0,202 mmol).

15 La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (53 mg, 63 %).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13,24 - 13,73 (s a, 1H), 8,34 - 8,46 (m, 2H), 8,25 (d, 1H), 7,72 - 7,86 (m, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,33 (d, 3H), 7,06 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 5,33 (m, 1H), 1,72 (t, 3H). UPLC-EM: 3,04 min, 419,4 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 15

3-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

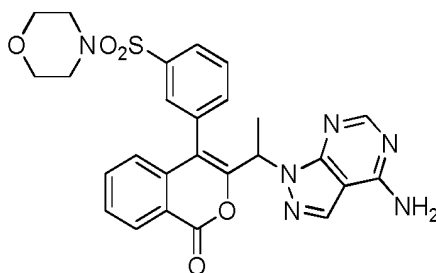


Se agitaron bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C10, 120 mg, 0,282 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (76 mg, 0,565 mmol) y K_2CO_3 (117 mg, 0,847 mmol) en DMF (1,5 ml) a 50 °C durante 2,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl_{acuoso} 1 M (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (16,7 mg, 15 %).

30 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,49 (s a, 0,5H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,12 (s a, 0,5H), 8,09 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,80-7,62 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1,5H), 7,25-7,23 (m, 0,5H), 6,90-6,88 (d, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,81 (t, 3H). UPLC-EM: 1,04 min, 399,4 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 16

3-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

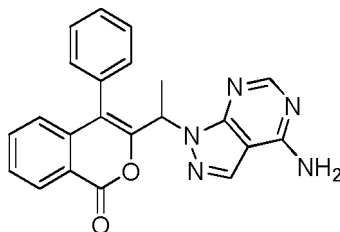


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 15, 3-(1-bromoetil)-4-(3-(morfolin-sulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C9, 90 mg, 0,188 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (50,8 mg, 0,376 mmol) y K_2CO_3 (52 mg, 0,376 mmol) en DMF (1 ml) a 80 °C durante 2 h para dar el compuesto del título (54 mg, 54 %).

5 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,20-8,16 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98 (s, 0,5H), 7,89 (s, 0,5H), 7,82-7,69 (m, 4H), 7,61-7,57 (m, 1H), 7,50-7,46 (m, 1H), 6,81-6,7 (m, 1H), 5,70-5,60 (c, 0,5H), 5,50-5,40 (c, 0,5H), 3,64-3,46 (m, 4H), 3,04-2,74 (m, 4H), 1,80 (d, 0,5H), 1,71 (d, 0,5H). UPLC-EM: 1,98 min, 533,4 $[M+H]^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 17

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

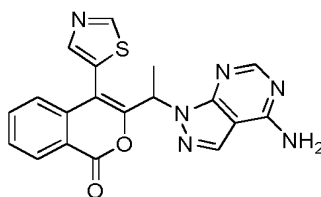


10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 15, 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C7, 70 mg, 0,213 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (40,2 mg, 0,298 mmol) y K_2CO_3 (41,1 mg, 0,298 mmol) en DMF (1 ml) a 80 °C durante 4 h para dar el compuesto del título (28 mg, 34 %).

15 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,22 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,50 - 7,66 (m, 3H), 7,41 - 7,49 (m, 2H), 7,34 - 7,40 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,60 (d, 1H), 1,79 (d, 3H). UPLC-EM: 4,77 min, 384,2 $[M+H]^+$, procedimiento 3.

Ejemplo 18

3-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

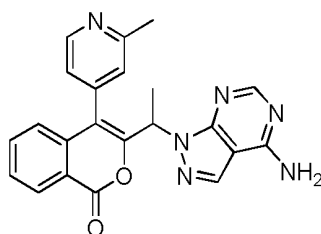


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 15, 3-(1-bromoetil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C12, 56 mg, 0,17 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (45 mg, 0,33 mmol) y K_2CO_3 (46 mg, 0,33 mmol) en DMF (1 ml) a 80 °C durante 3 h para dar el compuesto del título (35 mg, 54 %).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9,30 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,83 (s, 2H), 7,63 - 7,69 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 1,81 (d, 3H). UPLC-EM: 3,09 min, 391,2 $[M+H]^+$, procedimiento 3.

Ejemplo 19

3-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

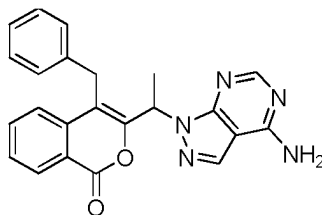


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 15, 3-(1-bromoetil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C14, 98 mg, 0,285 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (57,7 mg, 0,43 mmol) y K_2CO_3 (59 mg, 0,42 mmol) en DMF (2 ml) a 50 °C durante 6 h para dar el compuesto del título (3,4 mg, 3 %).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,57 (d, 0,5H), 8,38 (d, 0,5H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,11 (s, 0,5H), 8,05 (s, 0,5H), 8,01 (d, 1H), 7,80-7,62 (m, 4H), 7,27-7,25 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1,5H), 6,68 (s a, 0,5H), 5,70-5,60 (m, 1H), 3,15-3,05 (m, 1H), 1,81-1,75 (m, 3H), 1,18 (t, 3H). UPLC-EM: 3,02 min, 399,3 [M+H] $^+$, procedimiento 3.

Ejemplo 20

3-(1-(4-Amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona

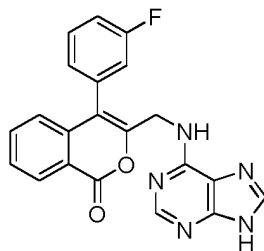


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 15, 4-bencil-3-(1-bromoetil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C13, 22 mg, 0,064 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (12,99 mg, 0,096 mmol) y K_2CO_3 (13,29 mg, 0,096 mmol) en DMF (1 ml) a 55 °C durante 2 h para dar el compuesto del título (9 mg, 35 %).

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,15 - 8,23 (m, 1H), 8,08 - 8,13 (m, 2H), 7,70 - 8,22 (m, 4H), 6,97 - 7,24 (m, 6H), 6,20 - 6,31 (m, 1H), 4,18 - 4,44 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 3H). UPLC-EM: 4,55 min, 398,1 [M+H] $^+$, procedimiento 3.

Ejemplo 21

3-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona



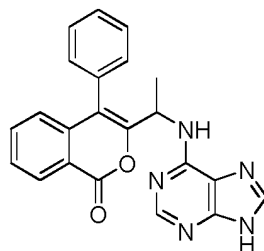
Se disolvieron 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (93 mg, 0,195 mmol) y una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (9,4 mg, 0,195 mmol) en DMF (0,2 ml) a 0 °C. Después, se añadió una solución de 3-(bromometil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C4, 50 mg, 0,150 mmol) en DMF (0,6 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 5 min y a TA durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con HCl_{acuoso} 0,2 M, $NaCl_{acuoso}$ sat., se secó Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el aceite en bruto de color amarillo.

El producto en bruto se hizo reaccionar con TFA (1,5 ml) en DCM (2 ml) durante 1 h. Después, se diluyó con DCM y se secó a presión reducida para dar un aceite de color amarillo. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (20 mg, 34,4 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,08-8,23 (m, 4H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H). UPLC-EM: 2,25 min, 388,3 [M+H] $^+$, procedimiento 2.

Ejemplo 22

3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (139 mg, 0,292 mmol), 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C7, 80 mg, 0,243 mmol) y una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (16,3 mg, 0,340 mmol) en DMF para dar el compuesto del título (16 mg, 17,2 %) en forma de un sólido de color amarillento.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 13,08 (s, 1H), 8,10 (m, 3H), 7,85 - 7,95 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,46 - 7,64 (m, 5H), 7,30 - 7,43 (m, 1H), 6,85 - 6,99 (m, 1H), 4,78 - 5,22 (m, 1H), 1,51 (d, 3H). UPLC-EM: 2,52 min, 384,5 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 22a (enantiómero 1) y Ejemplo 22b (enantiómero 2): Enantiómero individual de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

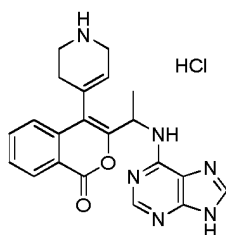
- 10 El racemato, 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 22, 0,145 g, 0,378 mmol) se disolvió en 1/1 de etanol/metanol (34 ml) y se sometió a resolución quiral mediante cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μ; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol+0,1 % de isopropilamina) 75/25 % v/v; Caudal: 19 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Inyección: 19 mg (cada inyección).

- 15 Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron para proporcionar el compuesto 22a (primer enantiómero eluido, 0,052 g, 0,135 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A1): Tr = 6,0 min, ee > 99 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,92 (s a, 1H), 8,06 - 8,27 (m, 3H), 7,86 - 7,94 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,48 - 7,64 (m, 5H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,06 (s a, 1H), 1,53 (d, 3H). UPLC-EM: 0,85 min, 384,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

- 20 Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron para proporcionar el compuesto 22b (segundo enantiómero eluido, 0,032 g, 0,083 mmol), HPLC quiral (Procedimiento A1): Tr = 13,0 min, ee > 99 %; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,78 (s a, 1H), 8,09 - 8,24 (m, 3H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 5H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 5,06 (s a, 1H), 1,53 (d, 3H). UPLC-EM: 0,83 min, 384,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 23

- 25 **Clorhidrato de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona**



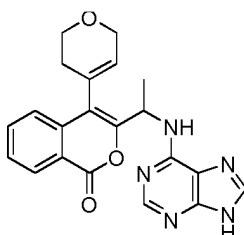
- 30 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (71 mg, 0,149 mmol) y 4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio C11, 54 mg, 0,124 mmol) y una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (18 mg, 0,34 mmol) en DMF.

- Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). las fracciones que contenían el producto requerido se recogieron, se añadió HCl_{acuoso} 1 M (5 ml) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (24 mg, 45 %) en forma de un sólido incoloro.

- 35 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,3-9,0 (m, 2H), 8,5-8,3 (m, 1H), 8,20-8,14 (m, 1H), 7,89-7,85 (m, 1H), 7,7-7,60 (m, 2H), 6,05-5,92 (m, 1H), 5,60-5,40 (m, 1H), 3,79-3,25 (m, 6H), 1,61-1,59 (m, 3H). UPLC-EM: 2,29 min, 389,5 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 24

3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-isocromen-1-ona



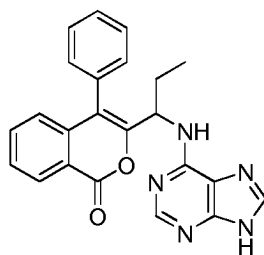
- 40 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-

butilo (214 mg, 0,449 mmol) y 3-(1-bromoetil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C19, 94 mg, 0,280 mmol) y una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (18 mg, 0,34 mmol) en DMF. Esto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). las fracciones que contenían el producto requerido se recogieron, se añadió HCl_{acuoso} 1 M (5 ml) y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título (6,3 mg, 5,8 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,94 (s, 0,8H), 12,08 (s, 0,2H), 8,20-8,12 (m, 3H), 7,89-7,84 (m, 2H), 7,63-7,45 (m, 3H), 5,98-5,94 (m, 1H), 5,75-5,50 (m, 1H), 4,30-4,21 (m, 2H), 3,96-3,90 (m, 2H), 2,23-2,26 (m, 2H), 1,59-1,55 (m, 3H). UPLC-EM: 3,29 min, 390 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 25

3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)propil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



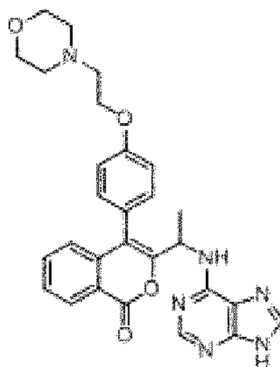
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (167 mg, 0,350 mmol), 3-(1-bromopropil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C20, 100 mg, 0,291 mmol) y una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (21 mg, 0,870 mmol) en DMF a 55 °C.

El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con un apilamiento de columnas de dos columnas SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) y se purificó adicionalmente por HPLC preparativa (procedimiento 1) para dar el compuesto del título (2,8 mg, 2,4 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,64 - 13,09 (s a, 1H), 8,05 - 8,26 (m, 3H), 7,70 - 7,88 (m, 2H), 7,46 - 7,63 (m, 5H), 7,36 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 4,66 - 5,08 (m, 1H), 1,83 - 2,03 (m, 2H), 0,84 (t, 3H). UPLC-EM: 5,04 min, 398,5 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 26

formiato de 3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-isocromen-1-ona

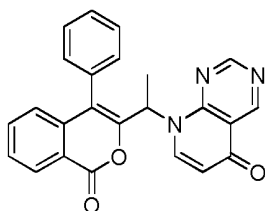


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (140 mg, 0,29 mmol), bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C15, 100 mg, 0,185 mmol) y una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (27 mg, 0,550 mmol) en DMF a 65 °C para dar el compuesto del título (16,9 mg, 16,3 %) en forma de un sólido incoloro.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,77 - 13,04 (s a, 1H), 8,15 (m, 4H), 7,82 - 7,92 (m, 1H), 7,71 - 7,81 (m, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 1H), 7,34 - 7,52 (m, 1H), 7,22 - 7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,80 - 7,02 (m, 1H), 4,80 - 5,28 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,51 - 3,76 (m, 4H), 2,75 (m, 2H), 2,51 - 2,60 (m, 4H), 1,50 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,94 min, 513,1 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 27

4-amino-8-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona

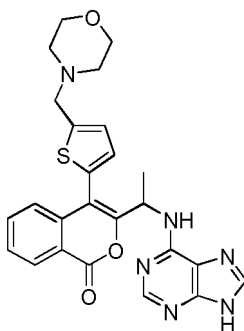


Se hicieron reaccionar 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C7, 50 mg, 0,15 mmol), 4-aminopirido[2,3-d] pirimidin-5(8H)-ona (37 mg, 0,23 mmol), carbonato potásico (31,5 mg, 0,23 mmol) en DMF (0,5 ml) a 80 °C. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (32 mg, 51 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,48 - 9,56 (m, 1H), 8,16 - 8,27 (m, 1H), 8,06 - 8,13 (m, 2H), 7,98 - 8,04 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,46 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 3H), 7,07 - 7,16 (m, 1H), 6,85 - 6,94 (m, 1H), 6,13 - 6,20 (m, 2H), 1,51 - 1,81 (m, 3H). UPLC-EM: 4,7 min, 411,1 [M+H]⁺, procedimiento 5.

Ejemplo 28

3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



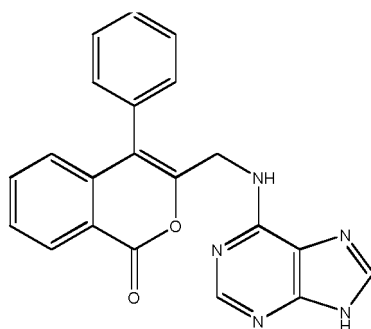
Se añadió 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (102 mg, 0,213 mmol) a una solución de una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (5,12 mg, 0,213 mmol) en N,N-dimetilformamida (0,5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 30 min.

Se suspendió bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C16, 100 mg, 0,194 mmol) en DMF (0,5 ml, 0,194 mmol) y se hizo reaccionar con una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (5,1 mg, 0,213 mmol) a TA durante 15 min. La solución resultante se añadió a la mezcla preparada previamente y se dejó en agitación a 60 °C durante 1 h, a TA durante 3 h y después a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron y se concentraron. El material en bruto resultante se purificó en cromatografía de fase inversa usando un cartucho SNAP Biotage C18 de 60 g. Las fracciones recogidas se añadieron con HCl_{acuoso} al 37 % (1 ml) y se concentraron. El material resultante se purificó adicionalmente en cromatografía de fase inversa usando un cartucho SNAP Biotage C18 de 30 g. Finalmente, el material resultante se purificó sobre sílice con un gradiente de DCM y 2-propanol, modificado con un 0,5 % de TEA, para dar el compuesto del título (9 mg, 9,5 %).

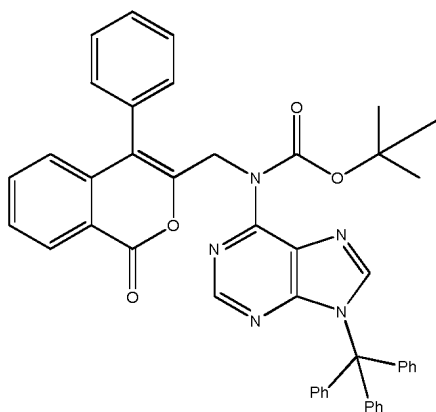
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,64 - 13,05 (s a, 1H), 8,36 - 8,44 (m, 1H), 8,11 - 8,19 (m, 1H), 8,01 - 8,10 (m, 2H), 7,86 - 7,99 (m, 1H), 7,74 - 7,83 (m, 1H), 7,47 - 7,63 (m, 1H), 7,12 - 7,22 (m, 1H), 6,98 - 7,11 (m, 2H), 5,11 - 5,34 (m, 1H), 3,35 - 3,79 (m, 6H), 2,33 - 2,42 (m, 4H), 1,41 - 1,57 (m, 3H). UPLC-EM: 3,43 min, 489,1 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 29

3-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



Etapla 1. (1-Oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)metil(9-tritil-9H-purin-6-il)carbamato de *terc*-butilo



Se añadió 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (63,6 mg, 0,133 mmol) en DMF (0,1 ml) a una suspensión de una dispersión al 50 % en aceite mineral de NaH (5,33 mg, 0,133 mmol) en DMF (0,1 ml) a 0 °C. Se añadió 3-(bromometil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C1, 35 mg, 0,111 mmol) en DMF (0,2 ml) y la mezcla resultante se dejó calentar a TA. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas recogidas se secaron y se concentraron a presión reducida, y el material en bruto resultante (80 mg) se usó en la siguiente etapa sin purificación ni caracterización adicionales.

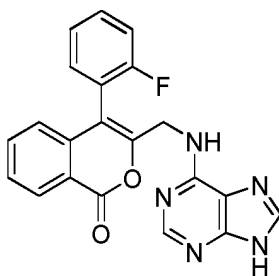
Etapla 2

Se disolvió (1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)metil(9-tritil-9H-purin-6-il)carbamato de *terc*-butilo (80 mg, 0,112 mmol) en DCM (0,7 ml) y TFA (1 ml) a TA durante 45 min. Después, el disolvente se retiró y el material en bruto se purificó directamente por HPLC preparativa (procedimiento 1) para dar el compuesto del título (17 mg, 40,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51-13,14 (s a, 1H), 8,15-8,25 (m, 1H), 8,04-8,13 (m, 2H), 7,92-8,04 (s a, 1H), 7,68-7,77 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,38-7,54 (m, 5H), 6,91-7,00 (m, 1H), 4,54 (s, 2H). UPLC-EM: 2,17 min, 370,3 [M+H]⁺, procedimiento 2.

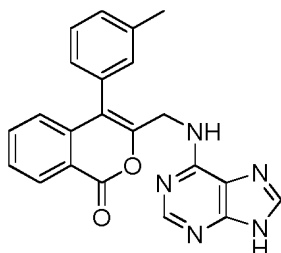
Ejemplo 30

3-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona



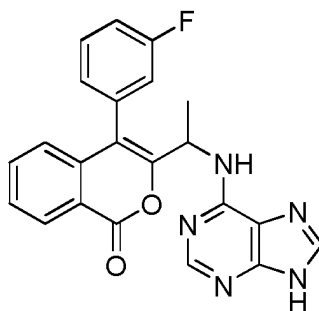
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 29, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (60 mg, 0,180 mmol), 3-(bromometil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C2, 99 mg, 0,207 mmol) para dar 35 mg, 50 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,78-12,99 (s a, 1H), 7,93-8,23 (m, 4H), 7,68-7,84 (m, 1H), 7,27-7,63 (m, 5H), 6,88-7,00 (m, 1H), 4,44 (s, 2H). UPLC-EM: 2,08 min, 388,3 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 31**3-((9H-Purin-6-ilamino)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona**

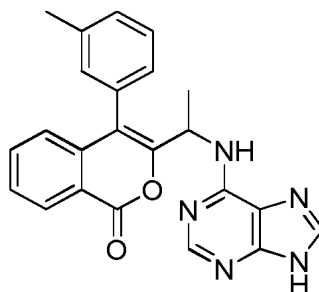
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 29, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (102 mg, 0,214 mmol), 3-(bromometil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C3, 64 mg, 0,194 mmol) para dar 33 mg, 39 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,91 (s a, 1H), 7,91 - 8,27 (m, 4H), 7,74 (t, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,33 - 7,42 (m, 1H), 7,13 - 7,30 (m, 3H), 6,97 (d, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,36 (s, 3H). UPLC-EM: 2,51 min, 384,3 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 32**3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 29, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (132 mg, 0,276 mmol), 3-(1-bromoetil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C6, 87 mg, 0,251 mmol) para dar 23 mg, 28 %.

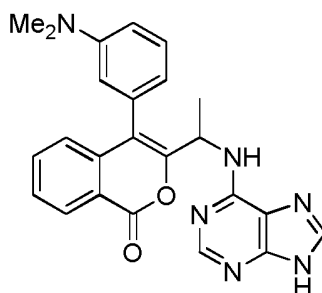
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,82 - 13,02 (s a, 1H), 8,02 - 8,27 (m, 3H), 7,86 - 8,01 (m, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 1H), 7,52 - 7,66 (m, 2H), 7,15 - 7,45 (m, 3H), 6,88 - 7,00 (m, 1H), 4,89 - 5,18 (m, 1H), 1,56 (m, 3H). UPLC-EM: 2,59 min, 402,4 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 33**3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 29, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (138 mg, 0,28 mmol), 3-(1-bromoetil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C5, 90 mg, 0,26 mmol) para dar 36 mg, 35 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,79 - 13,01 (m, 1H), 8,05 - 8,31 (m, 3H), 7,81 - 7,98 (m, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 7,50 - 7,66 (m, 1H), 7,25 - 7,48 (m, 3H), 7,11 - 7,21 (m, 1H), 6,88 - 7,00 (m, 1H), 4,95 - 5,21 (m, 1H), 2,35 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 3H). UPLC-EM: 3,49 min, 398,1 [M+H]⁺, procedimiento 2.

Ejemplo 34**3-(1-(9H-Purin-6-ilamino)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona**

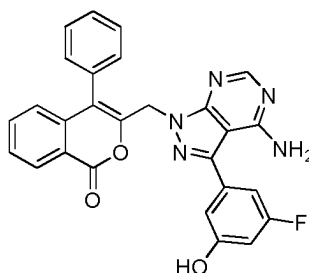


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 28, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (127 mg, 0,26 mmol), 3-(1-bromoetil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C8, 90 mg, 0,242 mmol) para dar 6 mg, 6 %.

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,61 - 13,18 (s a, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,13 (m, 3H), 7,75 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,28 - 7,39 (m, 1H), 6,97 - 7,10 (m, 1H), 6,72 - 6,88 (m, 2H), 6,57 - 6,71 (m, 1H), 4,91 - 5,28 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,43 - 1,58 (m, 3H). UPLC-EM: 4,75 min, 427 [M+H]⁺, procedimiento 1.

Ejemplo 35

3-((4-Amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



Se hicieron reaccionar 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D1, 50 mg, 0,101 mmol), ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico (32 mg, 0,201 mmol), Cs₂CO₃ (69 mg, 0,202 mmol), Pd(PPh₃)₄ (9,3 mg, 8,0 μmol) en DMF (0,5 ml) a 110 °C en irradiación de microondas. El material en bruto resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (6 mg, 12 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,5 (s a, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,83-7,79 (m, 1H), 7,66-7,62 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 6H), 7,04-7,02 (m, 1H), 6,89 (s a, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 6,66-6,64 (m, 1H), 5,26 (s, 2H). UPLC-EM: 5,56 min, 479,9 [M+H]⁺, procedimiento 1.

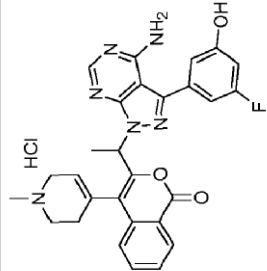
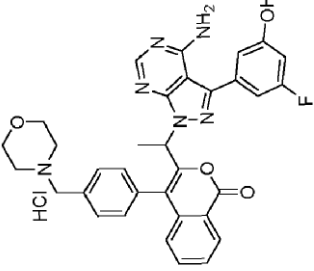
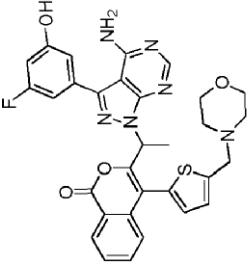
20 Los ejemplos 36-42, 46, 48-49, 63, 111, 118-120 y 125 que se encuentran en la siguiente tabla pueden prepararse partiendo de los reactivos adecuados siguiendo procedimientos similares a aquellos para el compuesto 35.

Ej.	Nombre	Estructura	reactivo	UPLC-EM y RMN ¹ H
36	3-((4-Amino-3-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D1 y ácido 1H-indazol-5-ilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,04 - 13,32 (m, 1H), 8,15 - 8,27 (m, 3H), 7,99 - 8,04 (m, 1H), 7,77 - 7,84 (m, 1H), 7,37 - 7,74 (m, 9H), 6,98 - 7,07 (m, 1H), 5,35 (s, 2H). UPLC-EM: 3,46 min, 500,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 2.
37	3-((4-Amino-3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D1 y ácido 3-metil-1H-indazol-5-ilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12,80 (s a, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82-7,78 (m, 1H), 7,70-7,50 (m, 8H), 7,03 (d, 1H), 5,30 (s, 2H), 2,55 (s, 3H). UPLC-EM: 3,46 min, 500,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 2.
38	3-((4-Amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		ácido 1H-indazol-6-ilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,33 (s, 1H), 8,24 - 8,28 (m, 1H), 8,19 - 8,23 (m, 1H), 8,10-8,18 (m, 1H), 7,89 - 7,94 (m, 1H), 7,78 - 7,84 (m, 1H), 7,72 - 7,77 (m, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 2H), 7,45 - 7,58 (m, 5H), 7,38 - 7,44 (m, 1H), 6,93 - 7,15 (m, 1H), 5,10 (s, 2H). UPLC-EM: 4,82 min, 486,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 3.
39	3-((4-Amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D1 y ácido 1-(3-fluoro-4-hidroxifenil)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,07 (s, 1H), 8,10 - 8,25 (m, 2H), 7,72-7,84 (m, 1H), 7,57-7,68 (m, 1H), 7,39 - 7,54 (m, 5H), 7,28 - 7,37 (m, 1H), 7,18 - 7,28 (m, 1H), 6,93 - 7,14 (m, 3H), 5,13 (s, 2H). UPLC-EM: 4,90 min, 480,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 3.

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	reactivo	UPLC-EM y RMN ¹ H
40	3-(1-(4-Amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D1 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,37 (s, 1H), 8,12 - 8,32 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,70 - 7,82 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 3H), 7,08-7,19 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 6,79 - 6,86 (m, 1H), 6,61 - 6,70 (m, 1H), 5,66 - 5,77 (m, 1H), 1,83 (d, 3H). UPLC-EM: 3,85 min, 493,8 [M+H] ⁺ , procedimiento 2.
41	3-(1-(4-Amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona		Int. D3 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,15 (s, 1H), 8,18-8,25 (m, 1H), 8,06-8,13 (m, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,58 - 7,67 (m, 2H), 7,12 - 7,47 (m, 5H), 6,85 - 6,94 (m, 2H), 6,76 - 6,84 (m, 1H), 6,60 - 6,69 (m, 1H), 5,62 - 5,86 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,76 - 1,88 (m, 3H). UPLC-EM: 6,28 min, 508,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 1.
42	3-(1-(4-Amino-3-(1H-pirazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona		Int. D3 y ácido 1H-pirazol-4-ilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,22 (ddd, 1H), 8,09 - 8,11 (m, 1H), 8,08 - 8,15 (s a, 2H), 7,71 - 7,81 (m, 1H), 7,54 - 7,67 (m, 1H), 7,30 - 7,46 (m, 1H), 6,84 - 7,28 (m, 6H), 6,71 (s, 1H), 5,60 - 5,79 (m, 1H), 2,13 y 2,36 (s, 3H), 1,70-1,89 (m, 3H). UPLC-EM: 2,55 min, 464,5 [M+H] ⁺ , procedimiento 2.

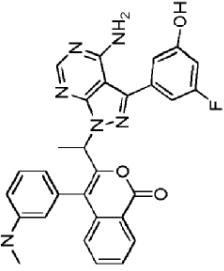
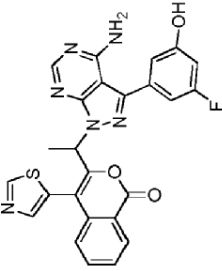
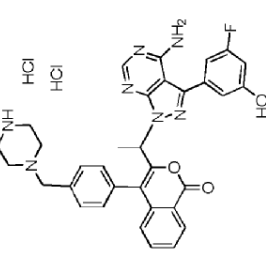
(continuación)

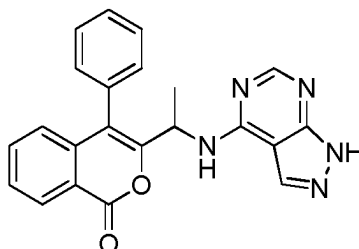
Ej.	Nombre	Estructura	reactivo	UPLC-EM y RMN ¹ H
46	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D4 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,18-11,44 (m, 2H), 8,34 - 8,56 (m, 1H), 8,11 - 8,23 (m, 1H), 7,80 - 8,01 (m, 2H), 7,46 - 7,70 (m, 1H), 7,02 - 8,78 (m, 2H), 6,83 - 7,01 (m, 2H), 6,67 - 6,79 (m, 1H), 5,46 - 6,42 (m, 1H), 2,90 - 3,01 (m, 3H), 2,53 - 4,30 (m, 6H), 1,83 - 2,02 (m, 3H). UPLC-EM: 5,88 min, 513,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.
48	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinometil)-fenil)-1H-isocromen-1-ona		Int. D5 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,41 - 10,62 (m, 1H), 10,14 - 10,35 (m, 1H), 8,24 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,44-7,83 (m, 6H), 7,22 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 11,03 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 (d, J = 11,47 Hz, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,05 - 3,31 (m, 2H), 1,83 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,52 min, 631,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.
49	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)-tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D6 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,50 - 10,68 (m, 1H), 10,13 - 10,29 (m, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,89 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,38 Hz, 3H), 6,91 (s, 1H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 6,62 - 6,71 (m, 1H), 5,85 - 6,00 (m, 1H), 4,52 - 4,71 (m, 2H), 3,88 - 4,12 (m, 2H), 3,64 - 3,83 (m, 2H), 3,00 - 3,21 (m, 4H), 1,86 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 6,31 min, 599,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	reactivo	UPLC-EM y RMN ¹ H
63	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D7 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,17-10,97 (m, 1H), 8,31-8,40 (m, 1H), 8,10-8,24 (m, 1H), 7,79-7,94 (m, 1H), 6,62-7,72 (m, 1H), 6,82-7,00 (m, 1H), 6,65-6,75 (m, 1H), 6,14-6,30 (m, 1H), 3,17-4,14 (m, 6H), 2,69-3,06 (m, 4H), 1,74-1,98 (m, 3H). UPLC-EM: 2,30 min, 513,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
111	3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D2 e hidrato del ácido 1H-pirazol-3-ilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13,50 (s, a., 1H), 10,32 (s, a., 1H), 8,91 (s, a., 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 - 7,84 (m, 1H), 7,61 - 7,67 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,36 - 7,50 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,72 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,50 Hz, 3H). UPLC-EM: 6,48 min, 450 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.
118	3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2H-pirazol[3,4-d]pirimidin-2-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D2a y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,97 - 10,24 (m, 1H), 8,12 - 8,30 (m, 1H), 7,89 - 8,06 (m, 1H), 7,49 - 7,78 (m, 2H), 7,19 - 7,40 (m, 3H), 6,68 - 6,87 (m, 4H), 6,50 - 6,63 (m, 2H), 4,41 - 4,67 (m, 1H), 2,76 - 2,93 (m, 3H). UPLC-EM: 4,94 min, 571 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.

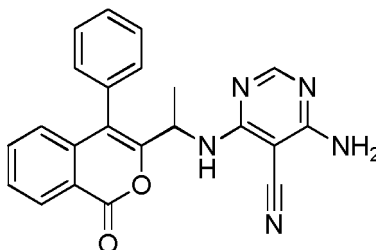
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	reactivo	UPLC-EM y RMN ¹ H
119	3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona		Int. D16 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenil-borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm, RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,30 (dd, J = 7,94, 0,88 Hz, 1H), 6,61 - 8,09 (m, 14 H), 5,87 - 6,20 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,69 (s, 6H), 1,91 (d, 3H); UPLC-EM: 6,11 min, 537 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.
120	3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D17 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenil-borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,32 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,18 - 8,29 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,75 - 7,94 (m, 2H), 7,59 - 7,70 (m, 1H), 7,16 - 7,51 (m, 2H), 6,79 - 7,12 (m, 3H), 6,56 - 6,73 (m, 1H), 5,78 - 5,96 (m, 1H), 1,72 - 1,94 (m, 3H); UPLC-EM: 4,93 min, 501 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.
125	diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		Int. D19 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenil-borónico	RMN ¹ H (400 MHz, METANOL-d ₄) δ ppm 8,34 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,57 - 7,76 (m, 5H), 7,52 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,88 - 6,96 (m, 2H), 6,66 - 6,77 (m, 1H), 5,86 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,05 - 4,33 (s a, 2H), 3,50 (s a, 4H), 3,00 - 3,26 (m, 4H), 2,00 (d, J = 7,06 Hz, 3H); UPLC-EM: 5,51 min, 592 [M+H] ⁺ , procedimiento 7.

Ejemplo 43**3-(1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

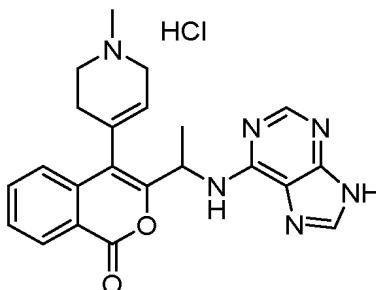
Se agitaron clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio E1, 141 mg, 0,136 mmol), 4-cloro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina (42,0 mg, 0,272 mmol) y DIEA (95 μ l, 0,543 mmol) a 80 °C durante 3 h en *tert*-butanol (800 μ l). La reacción se interrumpió mediante la adición de 1 ml de HCl_{acuoso} 1 M y el material en bruto resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (29 mg, 56 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13,10 - 13,60 (s a, 1H), 8,46 - 8,70 (m, 1H), 8,15 - 8,30 (m, 2H), 8,05 - 8,13 (m, 1H), 7,68 - 7,85 (m, 1H), 7,47 - 7,65 (m, 5H), 7,32 - 7,43 (m, 1H), 6,85 - 7,06 (m, 1H), 4,92 - 5,13 (m, 1H), 1,42 - 1,63 (m, 3H). UPLC-EM: 4,69 min, 384,1 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 44**4-amino-6-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etilamino)pirimidina-5-carbonitrilo**

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 43, a partir del (Intermedio E1, 52 mg, 0,172 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (53,3 mg, 0,345 mmol), para dar el compuesto del título (30 mg, 19,8 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 - 8,25 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 - 7,79 (m, 1H), 7,57 - 7,63 (m, 1H), 7,40 - 7,56 (m, 5H), 7,31 - 7,38 (m, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 2H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 4,79 - 5,00 (m, 1H), 1,43 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,88 min, 384,1 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 45**clorhidrato de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona**

Se hicieron reaccionar bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (C21, 100 mg, 0,233 mmol), 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (120 mg, 0,251 mmol) y NaH (33,6 mg, 0,699 mmol) en una atmósfera de nitrógeno a 65 °C durante 2 h. La reacción se diluyó con 15 ml de EtOAc, se lavó tres veces con 10 ml de HCl_{acuoso} 0,1 M, una vez con NaCl_{acuoso} saturado y el disolvente se evaporó para dar un aceite. El producto en bruto se disolvió en TFA/DCM (3 ml+3 ml) y se agitó durante 3 h a t_a y se inactivó mediante la adición de HCl_{acuoso} 1 M (1 ml). La mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo. Las fracciones combinadas de la cromatografía ultrarrápida se añadieron con HCl_{acuoso} 1 M (5 ml) y se secaron a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (13,6 mg, rendimiento del 13,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,77 (s a, 1H), 8,31 - 8,55 (m, 2H), 8,08 - 8,26 (m, 1H), 7,72 - 8,02 (m, 2H), 7,42 - 7,72 (m, 2H), 5,86 - 6,06 (m, 1H), 5,53 (s a, 1H), 4,00 - 4,40 (m, 4), 2,48 - 2,98 (m, 5H), 1,61 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,89 min, 403,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 46a (enantiómero 1) y Ejemplo 46b (enantiómero 2): enantiómero individual de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

El racemato, clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 46, 0,250 g, 0,456 mmol) se disolvió en 1/1 de etanol/metanol (18 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral: se identificaron dos procedimientos para obtener respectivamente cada enantiómero y se aplicaron ambos procedimientos. Condiciones del primer procedimiento: Columna: Chiralpak IA (25 x 2,0 cm), 5 μm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1) 60/40 % v/v; Caudal: 18 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 750 μl; Inyección: 10 mg/inyección. Condiciones del segundo procedimiento: Columna: Whelk O-1 (25 x 2,0 cm), 10 μm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1) 65/35 % v/v; Caudal: 18 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 750 μl; Inyección: 10 mg/inyección.

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido obtenido con el primer procedimiento (el segundo eluido con el segundo procedimiento) se evaporaron, se añadió HCl 1,25 M en MeOH y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 46a (49 mg, 0,089 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A3): Tr = 6,1 min, ee = 93 %;

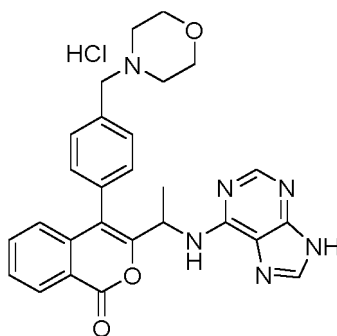
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,10 - 11,00 (m, 2H), 8,23 - 8,45 (m, 1H), 8,10 - 8,23 (m, 1H), 7,79 - 8,01 (m, 2H), 7,45 - 7,72 (m, 1H), 7,02 - 8,78 (m, 2H), 6,82 - 7,01 (m, 2H), 6,65 - 6,76 (m, 1H), 5,43 - 6,35 (m, 2H), 2,91 - 3,04 (m, 3H), 2,54 - 4,22 (m, 6H), 1,82 - 2,04 (m, 3H). UPLC-EM: 0,58 min, 513,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido con el primer procedimiento (eluido en primer lugar con el segundo procedimiento) se evaporaron, se añadió HCl 1,25 M en MeOH y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 46b (45 mg, 0,082 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A3): Tr = 7,7 min, ee > 99 %;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,08 - 11,44 (m, 2H), 8,32 - 8,56 (m, 1H), 8,13 - 8,23 (m, 1H), 7,80 - 8,03 (m, 2H), 7,48 - 7,74 (m, 1H), 7,02 - 8,78 (m, 2H), 6,84 - 7,01 (m, 2H), 6,69 - 6,79 (m, 1H), 5,47 - 6,42 (m, 2H), 2,90 - 3,03 (m, 3H), 2,55 - 4,29 (m, 6H), 1,85 - 2,04 (m, 3H). UPLC-EM: 0,58 min, 513,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 47

clorhidrato de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (C22, 100 mg, 0,196 mmol), para dar el compuesto del título (5,8 mg, 5,7 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,43 - 11,09 (m, 1H), 8,22 (d, J = 7,94 Hz, 3H), 7,27 - 7,93 (m, 7H), 6,95 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 4,80 - 5,18 (m, 1H), 4,44 (s a, 2H), 3,67 - 4,15 (m, 6H), 3,18 (m, 2H), 1,56 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,69 min, 483,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 49a (enantiómero 1) y Ejemplo 49b (enantiómero 2) - enantiómero individual de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona

El racemato, clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 49, 0,137 g, 0,21 mmol) se disolvió en Etanol (7 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2,0 cm), 10 μm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol/Metanol 1/1) 40/60 % v/v; Caudal: 18 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 750 μl; Inyección: 15 mg (cada inyección).

El primer enantiómero eluido se purificó adicionalmente por HPLC preparativa - Procedimiento 4; el residuo se trató con HCl 1,25 M en MeOH y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto 49a (primer enantiómero eluido, 27,8 mg, 0,044 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A2): Tr = 8,2 min, ee = 96,8 %;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,10 (s a, 1H), 10,29 (s a, 1H), 8,17 - 8,27 (m, 2H), 7,79 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,41 - 7,49 (m, 1H), 6,96 - 7,22 (m, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 6,83 - 6,88 (m, 1H), 6,74 - 8,17 (m, 2H), 6,71 (dt, 1H), 5,91 - 5,98 (m, 1H), 4,62 (s a, 2H), 3,60 - 4,14 (m, 4H), 3,25 - 3,43 (m, 2H), 3,02 - 3,20 (m, 2H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,63 min, 599,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

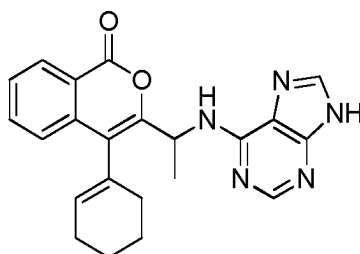
Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron, se añadió HCl 1,25 M en MeOH y los volátiles se retiraron al vacío para proporcionar el compuesto 49b (segundo enantiómero eluido, 33 mg, 0,052 mmol).

HPLC quiral (Procedimiento A2): Tr = 9,5 min, ee = 98,2 %;

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,28 (s a, 1H), 10,30 (s a, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 2H), 7,79 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 7,42 - 7,50 (m, 1H), 6,96 - 7,22 (m, 2H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 6,83 - 6,88 (m, 1H), 6,74 - 8,17 (m, 2H), 6,71 (dt, 1H), 5,90 - 5,98 (m, 1H), 4,61 (s a, 2H), 3,41 - 4,10 (m, 4H), 3,24 - 3,42 (m, 2H), 3,01 - 3,20 (m, 2H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,65 min, 599,1 [M+H]⁺, procedimiento 12.

Ejemplo 50

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-ciclohexenil-1H-isocromen-1-ona

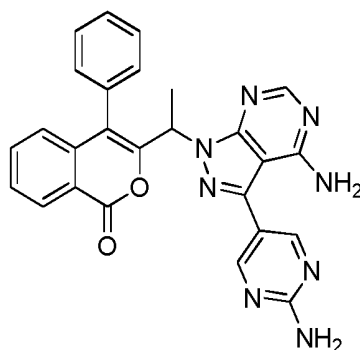


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 3-(1-bromoetil)-4-ciclohexenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio C24, 88 mg, 0,264 mmol), para dar el compuesto del título (4,7 mg, 4,6 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,71 - 13,16 (s a, 1H), 8,02 - 8,29 (m, 3H), 7,75 - 7,94 (m, 2H), 7,31 - 7,66 (m, 2H), 5,37 - 5,93 (m, 2H), 1,88 - 2,29 (m, 4H), 1,64 - 1,87 (m, 4H), 1,43 - 1,61 (m, 3H). UPLC-EM: 6,34 min, 388,2 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 51

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

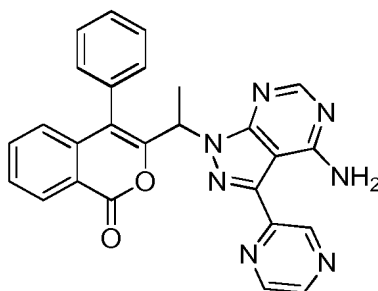


Se hicieron reaccionar 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol), K₂CO₃ (32,6 mg, 0,236 mmol), ácido 2-aminopirimidin-5-ilborónico (32,7 mg, 0,236 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (4,31 mg, 5,89 μmol) en 2 ml de dioxano, se purgaron con argón y se calentaron durante una noche a 120 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl_{acuoso} 1 M (2 ml) y la mezcla resultante se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo (antes de secar se añadieron 2 ml de HCl_{acuoso} 1 M) para dar el compuesto del título (16,2 mg, 28,9 %) en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,47 (s, 2H), 8,22 (s, 2H), 7,86 - 8,05 (m, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,20 - 7,33 (m, 1H), 7,06 - 7,18 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,56 min, 477,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 52

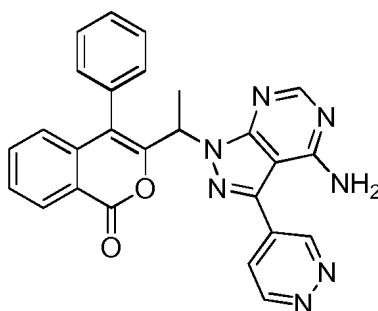
3-(1-(4-amino-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



Se hicieron reaccionar 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol), 2-(tributilestanil)pirazina (0,072 ml, 0,236 mmol), Pd(PPh₃)₄, (13,61 mg, 0,012 mmol) y LiCl (4,99 mg, 0,118 mmol) en dioxano (1,2 ml), se purgaron en una atmósfera de argón y se calentaron a 120 °C durante una noche. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl_{acuoso} 1 M (2 ml) y los sólidos se recogieron por filtración. El material sólido en bruto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo (antes de secar se añadieron 5 ml de HCl_{acuoso} 2 M). El sólido de color blanco resultante se trituró en Et₂O para dar el compuesto del título (13,5 mg, 24,8 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,27 - 9,50 (m, 1H), 9,00 - 9,13 (m, 1H), 8,75 - 8,83 (m, 1H), 8,66 - 8,75 (m, 1H), 8,40 - 8,61 (m, 1H), 8,18 - 8,30 (m, 1H), 7,97 - 8,15 (m, 2H), 7,73 - 7,85 (m, 1H), 7,35 - 7,69 (m, 5H), 7,17 - 7,31 (m, 1H), 6,78 - 6,97 (m, 1H), 5,66 - 5,84 (m, 1H), 1,73 - 2,00 (m, 3H). UPLC-EM: 6,04 min, 462,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 53

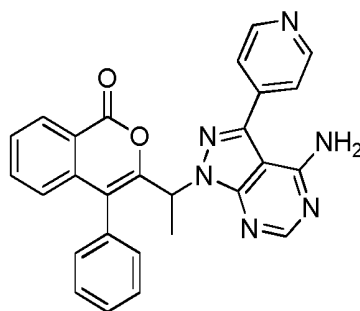
3-(1-(4-amino-3-(piridazin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol) y 4-(tributilestanil)piridazina (87 mg, 0,236 mmol) para dar el compuesto del título (34,5 mg, 63,5 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,46 (dd, J = 2,21, 1,32 Hz, 1H), 9,38 (dd, J = 5,51, 1,10 Hz, 1H), 8,15 - 8,29 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 5,29, 2,65 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,57 (m, 1H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 7,17 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,88 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,80 min, 462,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 54

3-(1-(4-amino-3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

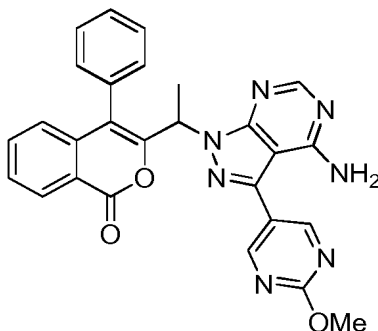


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 51, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol), ácido piridin-4-ilborónico (29,0 mg, 0,236 mmol) para dar el compuesto del título (10 mg, 18,4 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,89 (d, J = 6,17 Hz, 2H), 8,21 (s, 2H), 7,98 (d, J = 5,29 Hz, 2H), 7,70 - 7,82 (m,

1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 4H), 7,16 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 5,70 - 5,91 (m, 1H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,34 min, 461,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 55

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



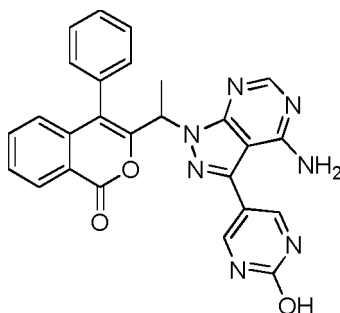
5

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 51, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol), ácido 2-metoxipirimidin-5-ilborónico (36,3 mg, 0,236 mmol), para dar el compuesto del título (36 mg, 62,2 %) en forma de un sólido de color amarillento.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,74 (s, 2H), 8,17 - 8,27 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,71 - 7,83 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,32 - 7,48 (m, 3H), 7,11 - 7,28 (m, 2H), 6,74 - 6,96 (m, 1H), 5,63 - 5,82 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 6,20 min, 492,2 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 56

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



15

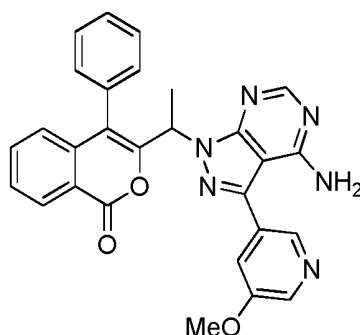
Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 55, 23,3 mg, 0,047 mmol) en HBr al 33 % en CH₃COOH (1 ml, 0,047 mmol) y se agitó a ta durante 1 h. Después, la reacción se diluyó con agua (3 ml) y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (20 mg, 88 %) en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,29 - 8,54 (m, 2H), 8,17 - 8,26 (m, 1H), 7,98 - 8,11 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,47 (m, 3H), 7,11 - 7,23 (m, 3H), 6,79 - 6,94 (m, 1H), 5,27 - 5,79 (m, 1H), 1,71 - 1,87 (m, 3H). UPLC-EM: 4,67 min (40 %) y 4,71 min (60 %), 478,2 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 57

3-(1-(4-amino-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

25

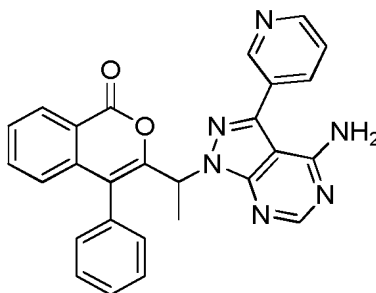


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol) y 3-metoxi-5-(tributilestanil)piridina (94 mg, 0,236 mmol) para dar el compuesto del título (31,3 mg, 54,2 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,32 - 8,47 (m, 2H), 8,18 - 8,25 (m, 1H), 8,05 - 8,16 (m, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 1H), 7,32 - 7,67 (m, 6H), 7,15 - 7,23 (m, 1H), 6,96 - 7,11 (m, 1H), 6,81 - 6,93 (m, 1H), 5,59 - 5,83 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,76 - 1,92 (m, 3H). UPLC-EM: 6,29 min, 491,3 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 58

3-(1-(4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

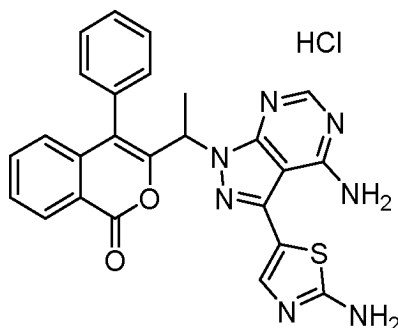


10 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 51, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol), ácido piridin-3-ilborónico (29,0 mg, 0,236 mmol), para dar el compuesto del título (42,7 mg, 79 %) en forma de un sólido de color amarillento.

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, J = 3,97 Hz, 1H), 8,17 - 8,36 (m, 3H), 7,78 (m, 3H), 7,63 (t, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 3H), 7,29 (s, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,78 - 1,95 (m, 3H). UPLC-EM: 6,06 min, 461,3 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 59

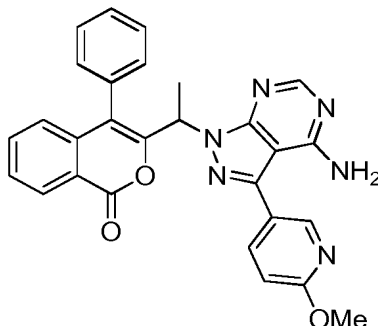
clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 47,7 mg, 0,094 mmol) y carbamato de 4-(tributilestanil)tiazol-2-ilo (92 mg, 0,187 mmol) para dar el compuesto del título (24 mg, 49,5 %).

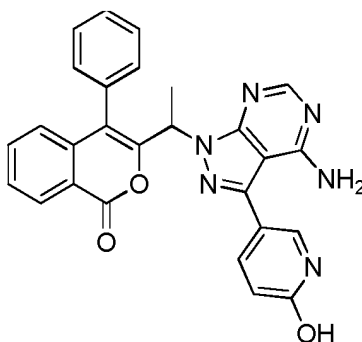
25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,78 - 9,18 (m, 1H), 8,13 - 8,27 (m, 2H), 7,71 - 8,04 (m, 2H), 7,59 - 7,69 (m, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,82 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,84 min, 482,1 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 60

3-(1-(4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

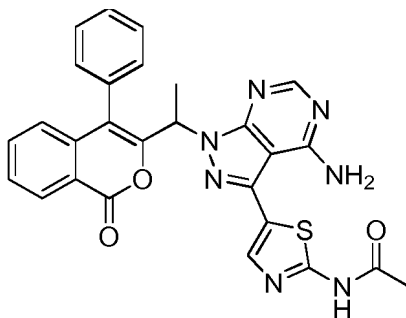
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol) y 2-metoxi-5-(tributilestanil)piridina (94 mg, 0,236 mmol) para dar el compuesto del título (35,1 mg, 60,7 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,30 - 8,44 (m, 1H), 8,07 - 8,24 (m, 2H), 7,85 - 7,99 (m, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 1H), 7,51 - 7,66 (m, 3H), 7,28 - 7,48 (m, 4H), 7,09 - 7,23 (m, 1H), 6,80 - 7,05 (m, 2H), 5,47 - 5,80 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,50 Hz, 3H). UPLC-EM: 6,44 min, 491,2 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 61**3-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 60, 28 mg, 0,057 mmol) en HBr al 33 % en CH₃COOH (2 ml, 36,8 mmol) y se agitó a 60 °C durante 4 h. Después, la reacción se diluyó con 3 ml de agua y la mezcla resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (6,9 mg, 25,4 %) en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,11 - 8,30 (m, 2H), 7,77 (t, J = 7,06 Hz, 2H), 7,32 - 7,68 (m, 8 H), 7,14 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 9,70 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,18 min, 477,2 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 62**N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)acetamida**

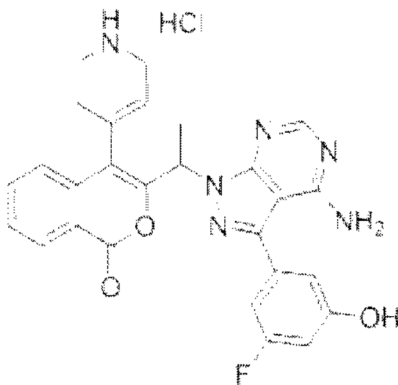
Se disolvió clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 59, 23 mg, 0,044 mmol) en TEA (124 μl, 0,888 mmol)/Ac₂O (419 μl, 4,44 mmol) y se agitó

a ta durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de HCl 1 M (1 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (2,3 mg, 9,9 %) en forma de un sólido de color amarillento.

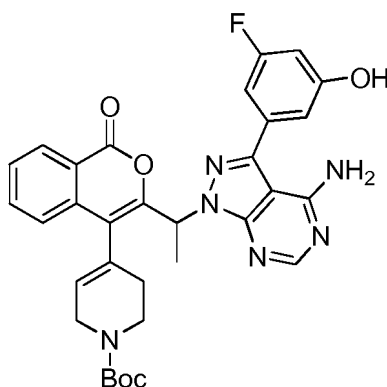
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,16 - 8,20 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,04 (s, 1H), 7,73 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 7,73 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,54-7,58 (m, 2H), 7,33-7,44 (m, 5H), 6,83-6,89 (m, 1H), 5,65 (c, 1H, J = 8,0 Hz), 2,14 (s, 3H), 1,79 (d, 3H, J = 8,0 Hz). UPLC-EM: 3,81 min, 524,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 64

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



Etapla 1. 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato



Se hicieron reaccionar 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio D14, 120 mg, 0,195 mmol), ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico (67,0 mg, 0,430 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (21,44 mg, 0,029 mmol) y K₂CO₃ (59,4 mg, 0,430 mmol) en 3,2 ml de dioxano en una atmósfera de argón a 120 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt (100 ml) y se lavó con HCl_{acuoso} 0,5 M (100 ml), se lavó con NaCl_{acuoso} saturado, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un SNAP Biotage de 25 g con un gradiente de heptano y AcOEt para dar 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (83 mg, 71 %) en forma de un sólido.

UPLC-EM: 1,19 min, 599,0 [M+H]⁺, procedimiento 9.

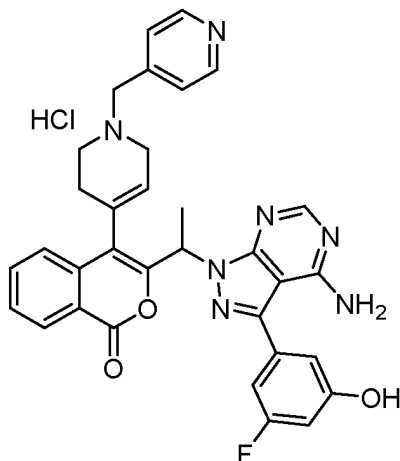
Etapla 2.

Una solución de 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato (150 mg, 0,244 mmol) en dioxano (2,4 ml) y HCl 4 M en dioxano (2,4 ml) se hicieron reaccionar a ta durante 3 h, después se añadió Et₂O y el precipitado de color amarillento se recogió por filtración para proporcionar el compuesto del título (135 mg, 99 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,13 - 10,36 (s a, 1H), 8,96 - 9,35 (s a, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,08 - 8,21 (m, 1H), 7,83 - 7,96 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 6,62 - 6,75 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,01 - 6,09 (m, 1H), 3,66 - 3,83 (m, 2H), 2,96 - 3,38 (m, 2H), 2,56 - 2,74 (m, 2H), 1,79 - 2,00 (d, 3H). UPLC-EM: 2,17 min, 499,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 65

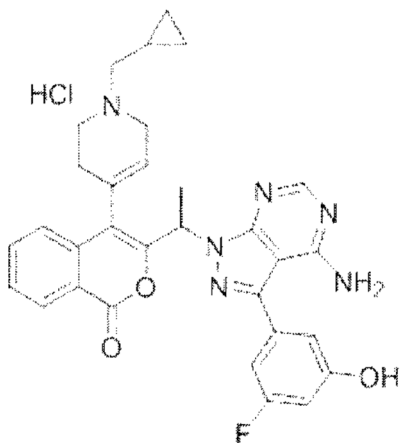
clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



- 5 Se disolvieron clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 64, 37 mg, 0,064 mmol), isonicotinaldehído (8,89 mg, 0,083 mmol) y DIEA (11,15 µl, 0,064 mmol) en DCM (1,23 ml), seguido de una punta de espátula de Na₂SO₄ anhidro, y la mezcla se agitó a ta durante 10 min antes de añadir AcOH (10,97 µl, 0,192 mmol) y NaBH(OAc)₃ (27,1 mg, 0,128 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta, después se inactivó con HCl_{acuoso} 2 M (1 ml), se filtró para retirar los
- 10 materiales insolubles y el filtrado se purificó por cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 60 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar (antes de secar se añadió una pequeña cantidad de HCl acuoso 1 M) el compuesto del título (10,6 mg, 26,5 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,56-11,67 (m. a., 1H), 10,20-10,34 (m. a., 1H), 8,78-8,82 (m, 2H), 8,10-8,30 (m, 2H), 7,74-8,00 (m, 3H), 7,48-7,68 (m, 2H), 6,82-6,97 (m, 2H), 6,67-7,73 (m, 1H), 6,15-7,73 (m, 1H), 6,15-6,35 (m, 1H), 5,97-6,10 (m, 1H), 4,50-4,68 (m, 2H), 3,90-3,97 (m, 3H), 3,35-3,50 (m, 2H), 3,04-3,27 (m, 1H), 2,52-2,68 (m, 1H), 1,81-1,99 (m, 3H). UPLC-EM: 2,34 min, 590,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 66

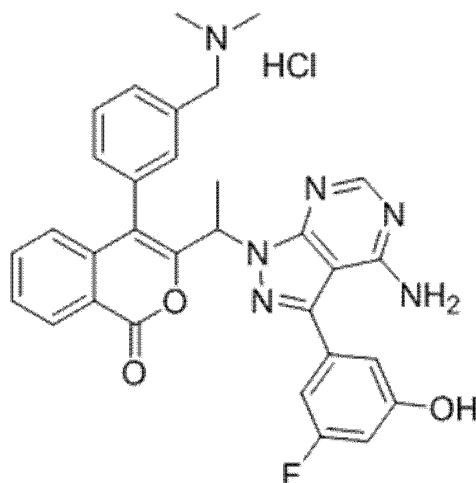
clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



- 20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 65, a partir de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 64, 50 mg, 0,086 mmol) y ciclopropanocarbaldéhído (7,26 mg, 0,104 mmol) para dar el compuesto del título (28 mg, rendimiento del 55,1 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,09-10,51 (m, 2H, a), 8,27-8,43 (m, 1H), 8,12-8,26 (m, 1H), 7,80-7,95 (m, 1H), 7,61-7,70 (m, 1H), 6,82-6,98 (m, 2H), 6,64-6,73 (m, 1H), 6,04-6,30 (m, 2H), 3,85-4,17 (m, 3H), 3,71-3,82 (m, 1H), 3,23-3,33 (m, 1H), 3,08-3,22 (m, 2H), 2,71-2,96 (m, 2H), 2,52-2,65 (m, 1H), 1,82-2,04 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 1H), 0,67-0,76 (m, 2H), 0,44-0,53 (m, 2H). UPLC-EM: 2,56 min, 533,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 67

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



Se disolvieron 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio F2, 598 mg, 1,147 mmol), AcOH (131 μ l, 2,293 mmol) y una solución 2 M de dimetilamina (1,15 ml) en THF, en DCM (23 ml), seguido de una cucharada de Na₂SO₄ anhidro, y la mezcla se agitó a ta durante 15 min antes de añadir NaB(OAc)₃H (1215 mg, 5,73 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta hasta la conversión completa, después se inactivó con HCl_{acuoso} 1 M (5 ml), se filtró para retirar los materiales insolubles y el filtrado se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 60 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar (antes de secar se añadió una pequeña cantidad de HCl acuoso 1 M) el compuesto del título (460 mg, rendimiento del 68,3 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,74 (s a, 1H), 10,59 (s a, 1H), 10,31 (s a, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,19 - 8,29 (m, 3H), 7,48 - 7,85 (m, 11H), 7,41 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,78 - 6,97 (m, 6H), 6,66 - 6,77 (m, 2H), 5,85 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 5,60 - 5,75 (m, 1H), 4,07 - 4,44 (m, 4H), 2,78 (t, J = 4,41 Hz, 6H), 2,72 (d, J = 4,85 Hz, 3H), 2,65 (d, J = 4,85 Hz, 3H), 1,77 - 1,94 (m, 6H). UPLC-EM: 2,52 min, 551,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 67a (enantiómero 1) y Ejemplo 67b (enantiómero 2) - 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

El racemato, clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 67, 0,558 g, 0,95 mmol) se disolvió en 10 ml de etanol y se sometió a resolución quiral mediante cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 3 cm), 5 μ m; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol + 0,1 % de isopropilamina) 75/25 % v/v; Caudal: 32 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 540 μ l; Inyección: 30 mg (cada inyección).

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto 67a (0,214 g, 0,39 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A12): Tr = 7,1 min, ee > 99 %.

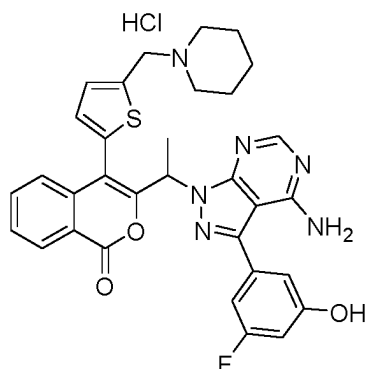
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (s, 1H), 8,18 - 8,29 (m, 1H), 8,03 - 8,12 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,22 - 7,52 (m, 4H), 6,75 - 7,01 (m, 5H), 6,66 (d, 1H), 5,64 - 5,80 (m, 1H), 3,06 - 3,57 (m, 2H), 1,93 - 2,28 (m, 6H), 1,81 (d, 3H). UPLC-EM: 0,63-0,65 min, 551,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto 67b (segundo enantiómero eluido, 0,200 g, 0,37 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A12): Tr = 11,0 min, ee = 98,4 %.

RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (s, 1H), 8,18 - 8,29 (m, 1H), 8,03 - 8,12 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 1H), 7,57 - 7,68 (m, 1H), 7,22 - 7,52 (m, 4H), 6,75 - 7,01 (m, 5H), 6,66 (d, 1H), 5,64 - 5,80 (m, 1H), 3,06 - 3,57 (m, 2H), 1,93 - 2,28 (m, 6H), 1,81 (d, 3H). UPLC-EM: 0,62-0,65 min, 551,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 68

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



Se hicieron reaccionar clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D9, 100 mg, 0,154 mmol), ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico (48,1 mg, 0,308 mmol), S-Phos-Pd-G2 (11,10 mg, 0,015 mmol) y K₃PO₄ (151 mg, 0,462 mmol) en THF (1,2 ml) y agua (0,3 ml) en una atmósfera de argón a 80 °C en irradiación de microondas durante 30 min. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl acuoso 1 M (2 ml) y la mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 60 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar (antes de secar se añadió una pequeña cantidad de HCl acuoso 1 M) el compuesto del título (70 mg, rendimiento del 71,7 %) en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 - 10,46 (s a, 2H), 8,15 - 8,31 (m, 2H), 7,77 - 8,03 (m, 1H), 7,67 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,43 (s a, 1H), 7,18 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 6,85 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 11,03 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 3,53 Hz, 2H), 3,38 (m, H), 2,87 (d, J = 11,47 Hz, 2H), 1,61 - 1,99 (m, 8 H), 1,37 (d, J = 11,91 Hz, 1H). UPLC-EM: 2,82 min, 597,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 68a (enantiómero 1) y Ejemplo 68b (enantiómero 2): enantiómeros individuales de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona

El racemato, clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 68, 0,053 g, 0,0837 mmol) se disolvió en 3,5 ml de etanol y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2 cm), 10 μm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol + 0,1 % de isopropilamina) 55/45 % v/v; Caudal: 14 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 500 μl; Inyección: 7,5 mg (cada inyección).

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad, se añadió HCl 1 M y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 50:50, con 0,1 % de HCOOH); antes de secar se añadieron 2 ml de HCl 1 N y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 68a en forma de un sólido de color blanco (primer enantiómero eluido, 0,0149 g, 0,0235 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A14): Tr = 8,4 min, ee = 99 %.

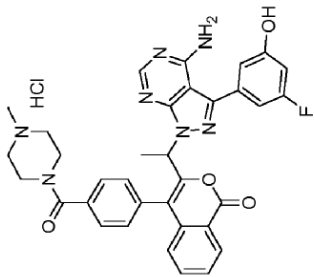
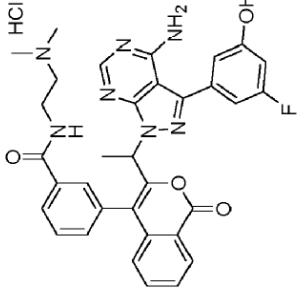
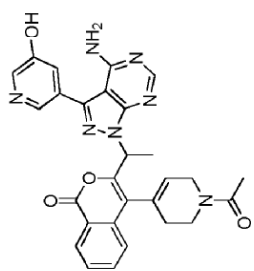
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,21 - 10,48 (m, 2H), 8,20 - 8,29 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,41 - 7,48 (m, 1H), 7,00 - 7,33 (m, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,65 - 8,50 (m, 2H), 5,91 - 5,99 (m, 1H), 4,49 - 4,61 (m, 2H), 3,26 - 3,88 (m, 2H), 2,80 - 2,96 (m, 2H), 1,66 - 1,93 (m, 8 H), 1,30 - 1,47 (m, 1H). UPLC-EM: 0,68 min, 597,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad, se añadió HCl 1 M y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 50:50, con 0,1 % de HCOOH); antes de secar se añadieron 2 ml de HCl 1 N y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 68b en forma de un sólido de color blanco (segundo enantiómero eluido, 0,013 g, 0,02 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A14): Tr = 10,1 min, ee = 97,8 %.

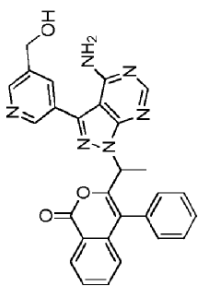
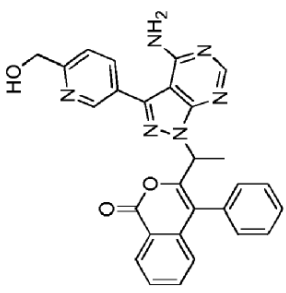
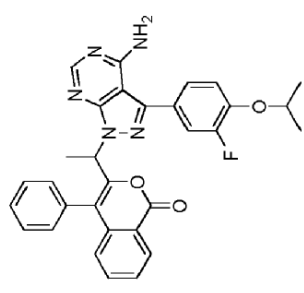
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,21 - 10,62 (m, 2H), 8,20 - 8,30 (m, 2H), 7,82 - 7,90 (m, 1H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 7,40 - 7,50 (m, 1H), 7,00 - 7,33 (m, 2H), 6,90 - 6,95 (m, 1H), 6,83 - 6,89 (m, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,65 - 8,50 (m, 2H), 5,91 - 5,99 (m, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 2H), 3,24 - 4,00 (m, 2H), 2,80 - 2,96 (m, 2H), 1,66 - 1,94 (m, 8 H), 1,30 - 1,47 (m, 1H). UPLC-EM: 0,67 min, 597,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Los ejemplos 69-71, 85-86, 93-102, 113-114, 121, 131-132, 146-149, 152-153, 159-160 que se encuentran en la siguiente tabla pueden prepararse partiendo de reactivos adecuados indicados más adelante, siguiendo procedimientos similares a aquellos para el compuesto 68.

Los procedimientos para los ejemplos 99, 101, 159 y 160 requirieron una etapa de desprotección adicional que consistió en una reacción en diclorometano seco (5 ml) con un exceso molar de tribromuro de boro 1 M en DCM a temperatura ambiente, seguido de inactivación con EtOH a 0 °C y finalmente una etapa de purificación cromatográfica adecuada.

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
69	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilyetil)-4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona		D10 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,60 - 10,87 (vs, 1H), 9,95 - 10,31 (s a, 1H), 8,21 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,69 - 7,79 (m, 1H), 7,50 - 7,67 (m, 3H), 7,42 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 6,81 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 3,43 (m, 5H), 2,91 - 3,17 (m, 3H), 2,79 (s, 3H), 1,81 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 2,54 min, 620,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
70	clorhidrato de 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilyetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-ilyl)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida		D11 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,12 - 10,54 (s a, 2H), 9,97 (s a, 2H), 8,89 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 7,72, 3,75 Hz, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,99 (d, J = 7,50 Hz, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 7,59 - 7,71 (m, 4H), 7,50 (t, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 6,79 - 6,94 (m, 6H), 6,70 (dd, J = 11,03, 1,76 Hz, 2H), 5,72 (d, J = 7,06 Hz, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,18 - 3,32 (m, 4H), 2,84 (t, J = 4,19 Hz, 12H), 1,85 (dd, J = 15,44, 7,06 Hz, 6H). UPLC-EM: 2,54 min, 608,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
71	4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilyl)-3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-ilyl)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilyetil)-1H-isocromen-1-ona		D12 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilyl)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) d ppm 11,24 (s a, 1H), 8,27 - 8,53 (m, 3H), 8,09 - 8,25 (m, 1H), 7,84 - 7,93 (m, 2H), 7,79 (m, 2H), 7,56 - 7,70 (m, 1H), 7,39 - 7,50 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 6,84, 2,87 Hz, 1H), 5,32 (s a, 1H), 4,07 - 4,34 (m, 6H), 2,08 (s, 3H), 1,77 - 1,96 (m, 3H). UPLC-EM: 2,15 min, 523,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
85	3-(1-(4-amino-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-il)metanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,17 - 8,39 (m, 3H), 7,82 - 8,03 (s a, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 1H), 7,60 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 1H), 7,34 - 7,50 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 1,88 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,14 min, 491,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
86	3-(1-(4-amino-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y (5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-il)metanol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,78 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,18 - 8,39 (m, 3H), 7,71 - 8,03 (m, 3H), 7,60 - 7,67 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,33 - 7,50 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,78 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,26 min, 491,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
93	3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido 3-fluoro-4-isopropoxifenil)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,16 - 8,28 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 - 7,84 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,28 - 7,48 (m, 6H), 7,10 - 7,19 (m, 1H), 6,84 - 6,95 (m, 1H), 5,58-5,81 (m, 1H), 4,46 - 4,84 (m, 1H), 1,75 - 1,96 (m, 3H), 1,33 (d, J = 5,73 Hz, 6H). UPLC-EM: 5,48 min, 536,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

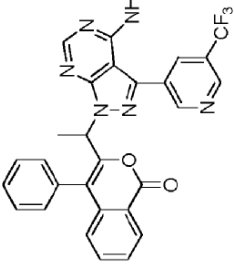
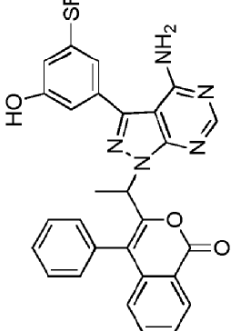
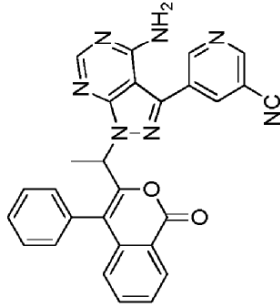
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
94	3-(1-(4-amino-3-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido (5-fluoropiridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,67 (s, 2H), 8,17 - 8,27 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 - 7,93 (m, 1H), 7,72 - 7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,69 (m, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,31 - 7,45 (m, 3H), 7,01 - 7,25 (m, 3H), 6,83 - 6,95 (m, 1H), 5,65 - 5,85 (m, 1H), 1,78 - 1,94 (d, 3H). UPLC-EM: 4,14 min, 479,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
95	3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido (3-cloro-5-fluorofenil)-borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,28 (s, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 1H), 7,36 - 7,66 (m, 8H), 7,16 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,65 - 5,89 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,50 min, 511,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
96	3-(1-(4-amino-3-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido (5-(metilsulfonil)piridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,15 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 9,09 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,72-7,81 (m, 1H), 7,59 - 7,68 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,35 - 7,47 (m, 3H), 7,09 - 7,29 (m, 2H), 6,79 - 6,94 (m, 1H), 5,63 - 5,89 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,79 min, 539,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

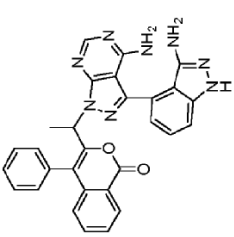
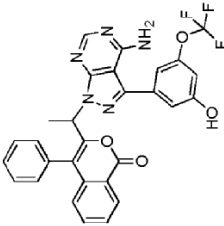
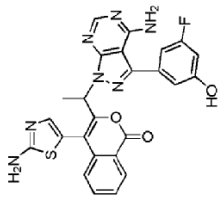
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
97	3-(1-(4-amino-3-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2 y ácido (6-(metilsulfonil)piridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,88 - 9,07 (m, 1H), 8,29 - 8,38 (m, 1H), 8,20 - 8,26 (m, 1H), 8,15 (s, 2H), 7,72-7,80 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,12 - 7,22 (m, 2H), 6,85 - 6,92 (m, 1H), 5,64 - 5,88 (m, 1H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,95 min, 538,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
98	3-(1-(4-amino-3-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido (5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,70-12,55 (s a, 1H), 8,18 - 8,26 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 - 7,82 (m, 1H), 7,59-7,68 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,39 (m, 4H), 7,01 - 7,21 (m, 3H), 6,83 - 6,93 (m, 1H), 5,63 - 5,72 (m, 1H), 1,82 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,37 min, 495,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
99	3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido (5-metoxi-6-metilpiridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,66-11,14 (m, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 - 7,82 (m, 1H), 7,63 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 3H), 7,15 (d, J = 7,50 Hz, 2H), 6,90 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,75 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,17 min, 491 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

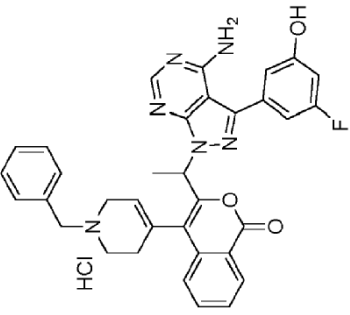
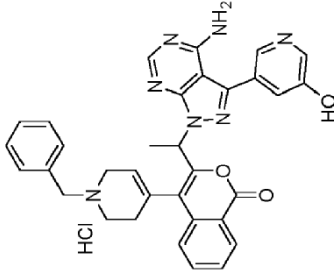
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
100	3-(1-(4-amino-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido (5-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9,06 (s, 2H), 8,26 - 8,32 (m, 1H), 8,18 - 8,24 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 - 7,83 (m, 1H), 7,58 - 7,66 (m, 1H), 7,48 - 7,56 (m, 1H), 7,33 - 7,47 (m, 3H), 7,08 - 7,26 (m, 3H), 6,83 - 6,93 (m, 1H), 5,62 - 5,85 (m, 1H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,83 min, 529,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
101	3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-3-sulfurpentafluoruro)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		D2a y ácido 3-pentafluoruro de metoxifenilazufre-5-borónico (Int. G17)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,57 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,68 - 7,83 (m, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 4H), 7,29 (d, J = 1,76 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,95 - 7,13 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,60 - 5,87 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,27 min, 601,9 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
102	5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)nicotinonitrilo		Int. D2a y ácido (5-cianopiridin-3-il)borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,86 (d, J = 7,28 Hz, 3H), 5,72 - 5,81 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,03 - 7,48 (m, 6H), 7,49 - 7,56 (m, 1H), 7,59 - 7,67 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 7,78, 1,00 Hz, 1H), 8,45 (t, J = 2,01 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,01 Hz, 1H), 9,10 (d, J = 2,01 Hz, 1H). UPLC-EM: 4,10 min, 486,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

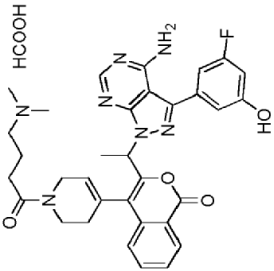
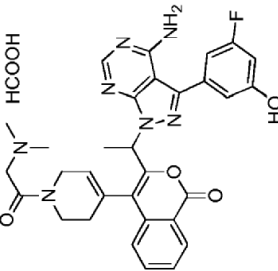
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
113	3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D2a y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol-3-amina	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,57 - 11,91 (s a, 1H), 8,99 - 9,39 (s a, 2H), 8,19 - 8,24 (m, 1H), 8,09 - 8,13 (m, 1H), 7,97 - 8,05 (m, 1H), 7,73 - 7,81 (m, 1H), 7,28-7,67 (m, 7H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 5,61 - 5,83 (m, 1H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,38 min, 515 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
114	3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D2 y ácido (3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-borónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,35 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,33 - 7,66 (m, 5H), 7,16 (s, m, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 5,73 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,84 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,11 min, 560 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
121	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-aminotiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona	 HCl	Int. D18 y ácido 3-fluoro-5-hidroxi)fenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,35 - 10,13 (s a, 2H), 9,18 - 8,98 (s a, 1H), 8,36 - 6,63 (m, 11H), 6,16-5,90 (m, 1H), 1,04 (d, J = 6,17 Hz, 3H); UPLC-EM: 1,81 - 2,26 min, 516 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

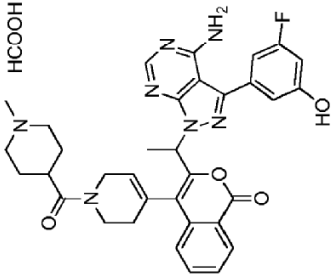
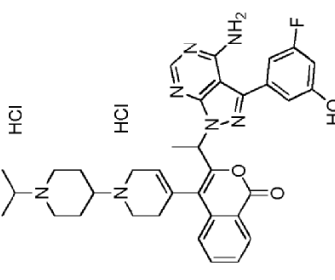
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
131	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D21 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,77-10,98 (m, 1H), 10,13-10,30 (m, 1H), 8,05-8,28 (m, 2H), 7,78-7,95 (m, 2H), 7,59-7,72 (m, 2H), 7,46-7,57 (m, 2H), 6,76-6,98 (m, 2H), 6,62-6,74 (m, 1H), 6,10-6,28 (m, 1H), 5,98-6,09 (m, 1H), 5,85-5,92 (m, 1H), 5,30-5,47 (m, 1H), 4,44-4,57 (m, 2H), 3,81-4,00 (m, 2H), 3,32-3,44 (m, 2H), 2,53-2,93 (m, 2H), 1,80-1,99 (m, 3H). UPLC-EM: 2,98 min, 589,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
132	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D21 y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10,72-11,24 (m, 2H, a), 8,33-8,47 (m, 2H), 8,21-8,30 (m, 1H), 8,06-8,20 (m, 1H), 7,79-7,95 (m, 2H), 7,59-7,75 (m, 3H), 7,37-7,58 (m, 3H), 6,17-6,36 (m, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 5,38-5,41 (m, 1H), 4,40-4,60 (m, 2H), 3,91-3,97 (m, 1H), 3,50-3,55 (m, 1H), 3,27-3,46 (m, 2H), 2,76-3,03 (m, 2H), 2,53-2,68 (m, 1H), 1,82-1,99 (m, 3H). UPLC-EM: 2,05 min, 572,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

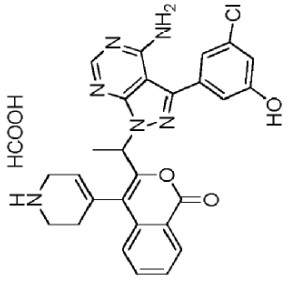
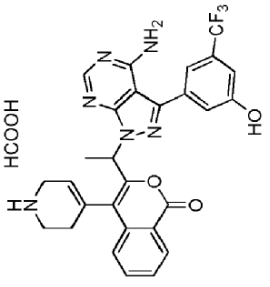
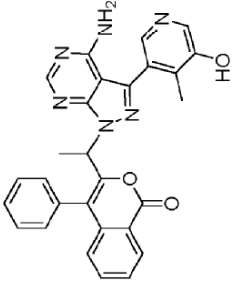
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
146	formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(4-(dimetilamino)butanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D25 y ácido 3-fluoro-5-hidroxi-fenilborónico	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 - 1,78 (m, 2H), 1,79-1,92 (m, 3H), 2,03 - 2,47 (m, 12 H), 3,54 - 4,33 (m, 4H), 5,80 - 6,32 (m, 2H), 6,56 - 6,98 (m, 4H), 7,30 - 7,49 (m, 1H), 7,52 - 7,71 (m, 1H), 7,76 - 7,92 (m, 1H), 8,01 - 8,35 (m, 3H). UPLC-EM: 2,57 min, 612,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
147	formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxi-fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D26 y ácido 3-fluoro-5-hidroxi-fenilborónico	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,72 - 1,96 (m, 3H), 2,09 - 2,46 (m, 8 H), 3,07 - 3,39 (m, 2H), 3,69 - 3,96 (m, 2H), 4,03 - 4,47 (m, 2H), 5,97 - 6,28 (m, 2H), 6,45 - 7,10 (m, 4H), 7,35 - 7,51 (m, 1H), 7,56 - 7,71 (m, 1H), 7,79 - 7,95 (m, 1H), 8,05 - 8,33 (m, 3H). UPLC-EM: 2,45 min, 584,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

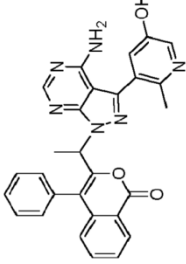
(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
148	formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-iletil)-4-(1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D27 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 8,08 - 8,28 (m, 3H), 7,80 - 7,91 (m, 1H), 7,56 - 7,72 (m, 1H), 7,33 - 7,51 (m, 1H), 6,79 - 6,96 (m, 2H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 6,15 - 6,32 (m, 1H), 5,94 - 6,12 (m, 1H), 5,18 - 5,41 (m, 1H), 4,15 - 4,37 (m, 1H), 3,52 - 4,12 (m, 4H), 2,76 - 2,92 (m, 2H), 2,54 - 2,71 (m, 1H), 2,28 - 2,45 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,94 - 2,15 (m, 2H), 1,87 (d, J = 7,23 Hz, 2H), 1,81 (t, J = 7,23 Hz, 1H), 1,54 - 1,74 (m, 3H); UPLC-EM: 2,53 min, 624,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
149	clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-iletil)-4-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D24 y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 (m, 6H), 1,72-2,10 (m, 3H), 2,31 - 2,68 (m, 4H), 2,91 - 3,20 (m, 3H), 3,20 - 4,11 (m, 9H), 6,00 - 6,63 (m, 2H), 6,67 - 7,05 (m, 4H), 7,53 - 8,23 (m, 4H), 8,31 - 8,57 (m, 1H), 10,17-10,98 (m, 2H), 11,6-12,3 (m, 1H); UPLC-EM: 3,97 min, 624,2 [M+H] ⁺ , procedimiento 11.

(continuación)

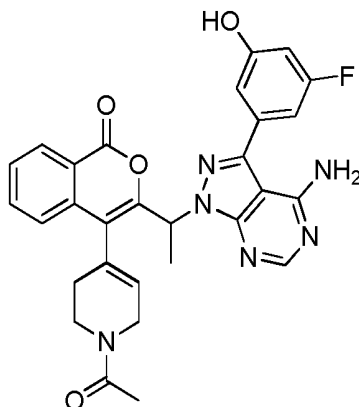
Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
152	formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D14 y ácido (3-cloro-5-hidroxifenil)borónico	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 6,81 - 8,40 (m, 11H), 6,04 - 6,20 (m, 1H), 5,96 (s a, 1H), 2,24 - 3,26 (m, 9H), 1,79-1,95 (d, 3H). UPLC-EM: min 2,59 min, 515,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
153	formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona		Int. D14 y ácido (3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)borónico	RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,12 - 8,28 (m, 11H), 6,58 - 7,09 (m, 1H), 5,97 (s a, 1H), 2,30 - 3,31 (m, 9H), 1,79-1,98 (d, 3H). UPLC-EM: min 2,88 min, 549,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.
159	3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D2a y ácido (5-metoxi-4-metilpiridin-3-il)borónico (Intermedio G23)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,85 (d, J = 7,03 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 5,70 - 5,84 (m, 1H), 6,92 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 7,28 Hz, 1H), 7,40 - 7,53 (m, 3H), 7,55 - 7,68 (m, 2H), 7,75 - 7,82 (m, 1H), 8,16 - 8,27 (m, 2H), 8,40 (s, 2H), 11,83 (s a, 1H). UPLC-EM: 3,30 min, 491,0 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

(continuación)

Ej.	Nombre	Estructura	Reactivos	UPLC-EM y RMN ¹ H
160	3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona		Int. D2a y ácido (5-metoxi-2-metilpiridin-3-il)borónico (Intermedio G24)	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,82 (d, J = 7,03 Hz, 4H), 2,32 (s, 4H), 5,65 - 5,79 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,03 Hz, 1H), 7,10 - 7,67 (m, 7H), 7,72 - 7,83 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, J = 2,76 Hz, 2H), 8,21 (dd, J = 8,03, 1,00 Hz, 1H), 9,98 (s, 1H). UPLC-EM: 3,15 min, 491,1 [M+H] ⁺ , procedimiento 6.

Ejemplo 72

4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona

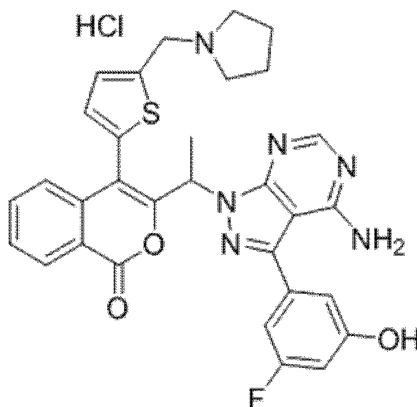


5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 51 a partir de 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D12, 1,08 g, 1,941 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,605 g, 3,88 mmol), para dar el compuesto del título (456 mg, 43,5 %) en forma de un sólido de color gris pálido.

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,02 - 10,36 (s, 1H), 8,12 - 8,33 (m, 2H), 7,81 - 7,99 (m, 1H), 7,57 - 7,70 (m, 1H), 7,37 - 7,50 (m, 1H), 6,80 - 6,96 (m, 2H), 6,54 - 6,71 (m, 1H), 6,18 - 6,31 (m, 1H), 5,97 - 6,12 (m, 1H), 5,16 - 5,33 (m, 1H), 4,17 - 4,30 (m, 1H), 4,04 - 4,15 (m, 1H), 3,86 - 4,04 (m, 1H), 3,48 - 3,82 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,01 - 2,05 (d, 3H), 1,75 - 1,95 (m, 2H). UPLC-EM: 3,13 min, 540,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 73

15 **clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona**

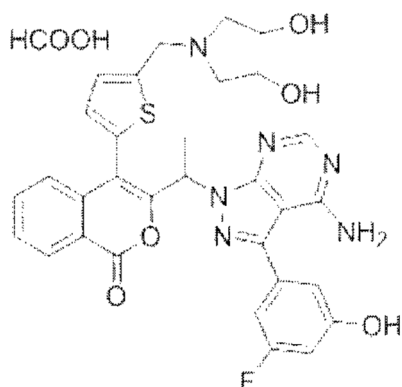


20 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 67 a partir de 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (Intermedio F4, 57 mg, 0,108 mmol) y pirrolidina (18,04 µl, 0,216 mmol), para dar (antes de secar se añadió una pequeña cantidad de HCl acuoso 1 M) el compuesto del título (37,8 mg, 56,5 %) en forma de un sólido de color blancuzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,49 (s a, 1H), 10,25 (s a, 1H), 8,10 - 8,43 (m, 2H), 7,79 - 7,90 (m, 1H), 7,61 - 7,75 (m, 1H), 7,41 (d, J = 3,09 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,80 - 6,88 (m, 1H), 6,69 (dt, J = 11,03, 2,21 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,61 (s a, 2H), 3,44 (m, 2H), 3,10 (s a, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,70 - 1,95 (m, 7H). UPLC-EM: 2,62 min, 582,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 74

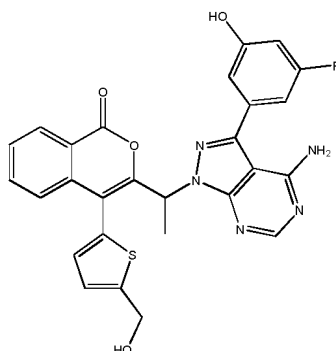
3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, Formiato



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 67 a partir de 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (Intermedio F4, 60 mg, 0,114 mmol) y 2,2'-azanodiildietanol (23,92 mg, 0,227 mmol), para dar el compuesto del título (3 mg, 3,98 %).
 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,22 (s, 1H), 9,68 - 10,01 (m, 1H), 8,22 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,77 - 7,92 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,46 (s a, 1H), 7,16 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 11,03 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 5,38 (s a, 2H), 4,70 (s a, 2H), 3,82 (s a, 4H), 3,32 (s, 2H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 2,40 min, 616,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 75

- 10 **3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona**

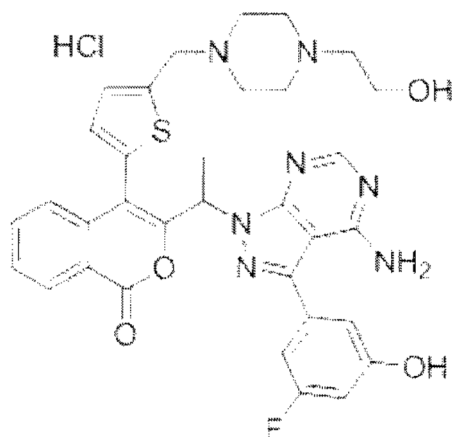


El compuesto del título se aisló durante el experimento para producir el ejemplo 74, en particular lo recuperado durante la etapa final de purificación ultrarrápida como el segundo compuesto eluido (8,5 mg, 14,1 %).

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,19 (s, 1H), 8,14 (m, 2H), 7,76 - 7,94 (m, 1H), 7,47 - 7,71 (m, 1H), 7,12 - 7,26 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 6,79 - 6,87 (m, 1H), 6,56 - 6,76 (m, 1H), 5,76 - 6,09 (m, 1H), 5,34 - 5,65 (m, 1H), 4,52 - 4,78 (m, 2H), 1,88 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,43 min, 529,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 76

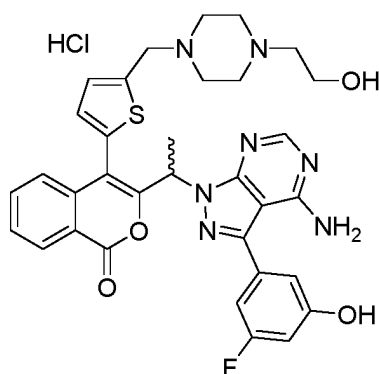
- 20 **clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona**



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 67, a partir de 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (Intermedio F4, 60 mg, 0,114 mmol) y 2-(piperazin-1-il)etanol (29,6 mg, 0,227 mmol) para dar el producto deseado (48,6 mg, 63,0 %) en forma de un sólido de color blancuzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,85 - 10,43 (m, 1H), 8,09 - 8,32 (m, 2H), 7,78 - 7,91 (m, 1H), 7,66 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 6,96 - 7,11 (m, 1H), 6,81 - 6,96 (m, 2H), 6,61 - 6,76 (m, 1H), 5,85 - 6,04 (m, 1H), 3,45 - 3,83 (m, 10 H), 3,21 (s a, 4H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 2,66 min, 642,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 76a (enantiómero 1) y Ejemplo 76b (enantiómero 2) - clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



Se disolvió clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 76, 0,040 g) en 1/1 de etanol/metanol (4 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AD-H (25 x 2,0 cm), 5 μm; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol+ 0,1 % de isopropilamina) 80/20 % v/v; Caudal: 17 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 300 μl; Inyección: 3 mg (cada inyección).

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C18 (H₂O + 0,1 % de HCOOH: CH₃CN + 0,1 % de HCOOH = 95:5 a 50:50); el residuo se trató con HCl 1,25 M en MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el ejemplo 76a (primer enantiómero eluido, 12 mg, 0,0168 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A16): Tr = 12,1 min, ee > 99 %.

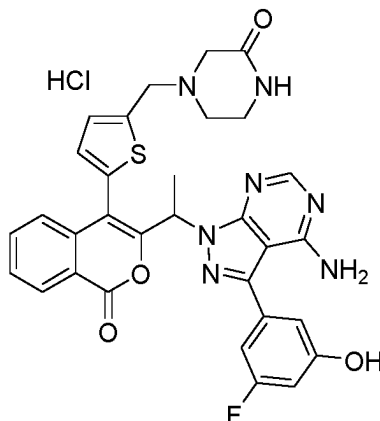
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,27 (s a, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,66 (t, 1H), 6,94 - 7,52 (m, 5H), 6,91 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,67 - 6,74 (m, 1H), 5,96 (c, 1H), 4,75 - 5,50 (m, 1H), 3,56 - 4,22 (m, 10 H), 3,06 - 3,37 (m, 4H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,65 min, 642,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad y se purificaron por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C18 (H₂O + 0,1 % de HCOOH: CH₃CN + 0,1 % de HCOOH = 95:5 a 50:50); el residuo se trató con HCl 1,25 M en MeOH y se evaporó a sequedad para proporcionar el ejemplo 76b (segundo enantiómero eluido, 0,014 g, 0,0196 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A16): Tr = 14,6 min, ee > 99 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,26 (s a, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 6,94 - 7,52 (m, 5H), 6,89 - 6,93 (m, 1H), 6,82 - 6,88 (m, 1H), 6,67 - 6,73 (m, 1H), 5,96 (c, 1H), 4,75 - 5,55 (m, 1H), 3,48 - 4,30 (m, 10 H), 3,07 - 3,36 (m, 4H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,65 min, 642,2 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 77

clorhidrato de 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-il)metil)piperazin-2-ona

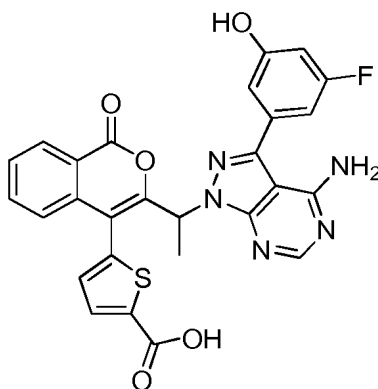


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 67, a partir de 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (Intermedio F4, 60 mg, 0,114 mmol) y piperazin-2-ona (22,77 mg, 0,227 mmol) para dar el producto deseado (29,8 mg, 40,4 %) en forma de un sólido de color blancuzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,27 (s a, 1H), 8,15 - 8,59 (m, 3H), 7,57 - 7,98 (m, 2H), 7,41 (s a, 1H), 6,79 - 7,30 (m, 4H), 6,54 - 6,75 (m, 1H), 5,96 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 4,59 (s a, 2H), 3,46 (s a, 6H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,11 min, 612,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 78

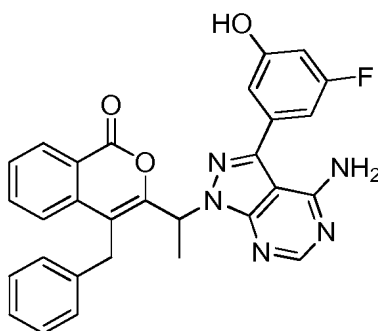
ácido 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carboxílico



Se disolvió 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofeno-2-carbaldehído (Intermedio F4, 19 mg, 0,036 mmol) en 2-metil-2-buteno (300 µl, 2,83 mmol) y t-Butanol (0,5 ml), después se añadió una solución de NaClO₂ (32,6 mg, 0,360 mmol) y K₂H₂PO₄ (49,0 mg, 0,360 mmol) en 0,5 ml de agua y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl_{acuoso} 2 M (1 ml) y el material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 30 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (8 mg, 40,9 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,87 - 13,46 (s a, 1H), 9,96 - 10,54 (s a, 1H), 8,17 - 8,27 (m, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,77 - 7,87 (m, 1H), 7,59 - 7,72 (m, 2H), 7,13 (m, 4H), 6,91 (s, 1H), 6,79 - 6,86 (m, 1H), 6,59 - 6,71 (m, 1H), 5,75 - 6,06 (m, 1H), 1,87 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,52 min, 543,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 79

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona

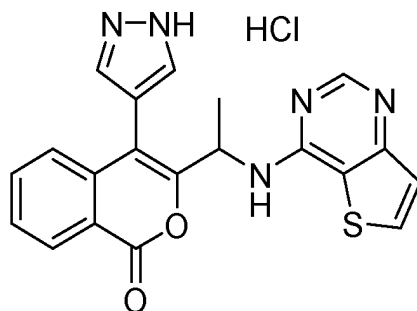


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 51 a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazol[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio D15, 45 mg, 0,086 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (26,8 mg, 0,172 mmol), para dar el compuesto del título (13 mg, 19,8 %) en forma de un sólido de color pardo pálido.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,06 (s, 1H), 8,14 - 8,27 (m, 2H), 7,70 - 7,81 (m, 1H), 7,38 - 7,63 (m, 2H), 7,02 - 7,12 (m, 3H), 6,89 - 6,98 (m, 2H), 6,84 - 6,89 (m, 1H), 6,75 - 6,82 (m, 1H), 6,59 - 6,69 (m, 1H), 6,21 - 6,45 (m, 1H), 4,12 - 4,43 (m, 2H), 1,68 - 1,96 (d, 3H). UPLC-EM: 4,22 min, 507,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 80

clorhidrato de 4-(1H-pirazol-4-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona

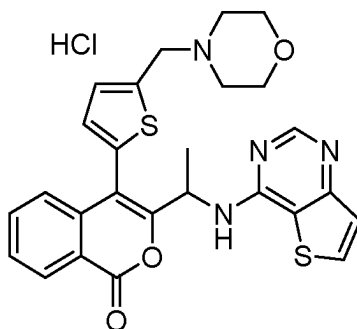


Se hicieron reaccionar diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio E4, 62 mg, 0,189 mmol), 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (45,1 mg, 0,264 mmol), TEA (0,092 ml, 0,661 mmol) en t-BuOH (1,1 ml) a 85 °C durante 2 h y a 90 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl_{acuoso} 1 M (2 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa usando un SNAP Biotage C18 de 60 g con un gradiente de agua y acetonitrilo para dar el compuesto del título (24 mg, 29,8 %) en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,08 (s a, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,29 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,82 (m, 3H), 7,62 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,32 (t, J = 6,84 Hz, 1H), 1,60 (d, 3H). UPLC-EM: 0,63 min, 390,0 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Ejemplo 81

clorhidrato de 4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona



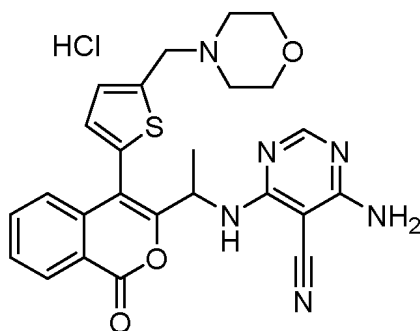
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 80, a partir de diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio E3, 80 mg, 0,180 mmol) y 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (43,1 mg, 0,253 mmol) para dar el compuesto del título (52 mg, 53,3 %) en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,12 - 11,64 (s a, 1H), 9,50 - 9,92 (s a, 1H), 8,79 (s a, 1H), 8,38 (d, J = 4,85 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,57 - 7,72 (m, 1H), 7,39 - 7,56 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (d, J = 7,94 Hz,

1H), 5,27 (t, 1H), 4,65 (s a, 2H), 3,68 - 4,13 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 1,62 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 6,38 min, 504,9 [M+H]⁺, procedimiento 8.

Ejemplo 82

5 clorhidrato de 4-amino-6-((1-(4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo

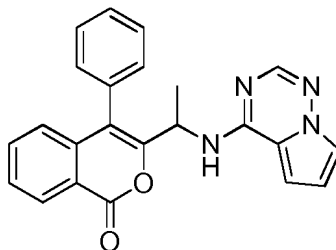


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 80, a partir de diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio E3, 60 mg, 0,135 mmol) y 4-amino-6-cloropirimidina-5-carbonitrilo (29,3 mg, 0,189 mmol) para dar el compuesto del título (4 mg, 5,6 %) en forma de un sólido de color amarillento.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,24 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,14 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,83 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,64 (t, J = 7,50 Hz, 3H), 7,49 (d, J = 3,09 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 3,53 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 6,84 Hz, 1H), 4,63 (s a, 2H), 4,00 (d, J = 11,91 Hz, 2H), 3,78 (d, J = 7,50 Hz, 2H), 3,32 (d, J = 11,91 Hz, 2H), 3,12 (s a, 2H), 1,49 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,87 min, 488,9 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 83

4-fenil-3-(1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona

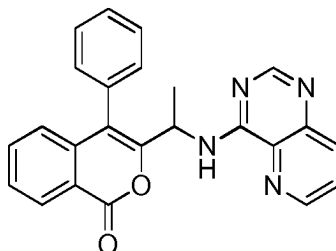


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 80, a partir de clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio E2, 50 mg, 0,166 mmol) y 4-cloropirrolo[2,1-f][1,2,4]triazina (35,6 mg, 0,232 mmol) para dar el compuesto del título (50,3 mg, 79 %) en forma de un sólido de color blancuzco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,53 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,72 - 7,87 (m, 2H), 7,45 - 7,66 (m, 6H), 7,39 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 3,97 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 6,47 - 6,69 (m, 1H), 5,01 (t, J = 7,06 Hz, 1H), 1,52 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,15 min, 383,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 84

4-fenil-3-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona

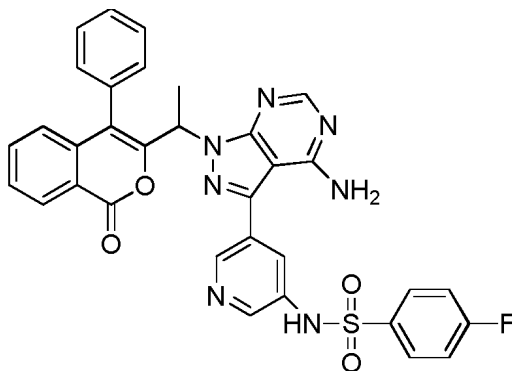


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 80, a partir de clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio E2, 50 mg, 0,166 mmol) y 4-cloropirido[3,2-d]pirimidina (38,4 mg, 0,232 mmol) para dar el producto deseado (2,2 mg, 3,4 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,81 - 9,08 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,10 - 8,24 (m, 2H), 7,91 (dd, J = 8,38, 3,97 Hz, 1H), 7,71 - 7,80 (m, 1H), 7,45 - 7,64 (m, 5H), 7,41 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,11 (t, J = 7,06 Hz, 1H), 1,60 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,13 min, 395,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 87

5 N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-il)-4-fluorobenzenosulfonamida

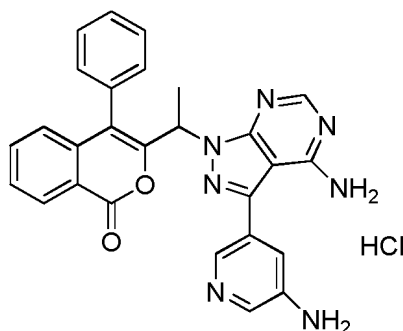


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52 a partir de 4-fluoro-N-(5-(trimetilestanil)piridin-3-il)benzenosulfonamida (Intermedio G9, 98 mg, 0,236 mmol) y 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 60 mg, 0,118 mmol), proporcionando el compuesto del título (13 mg, 0,021 mmol, rendimiento del 17,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,94 (s a, 1H), 8,50 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 2,21 Hz, 1H), 8,17 - 8,27 (m, 2H), 7,81 - 7,96 (m, 3H), 7,73 - 7,80 (m, 3H), 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,58 (m, 1H), 7,33 - 7,47 (m, 5H), 7,12 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 5,77 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 4H). UPLC-EM: 1,13 min, 634 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Ejemplo 88

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

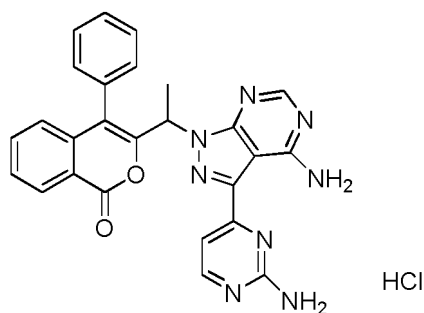


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 80 mg, 0,157 mmol) y 5-(trimetilestanil)piridin-3-ilcarbamato de *tert*-butilo (Intermedio G10, 112 mg, 0,314 mmol para dar el compuesto del título (14 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 18,74 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,01 - 8,28 (m, 4H), 7,76 (d, J = 14,11 Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 6,90 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,47 - 6,80 (m, 1H), 5,78 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,85 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 0,80 min, 476 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Ejemplo 89

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

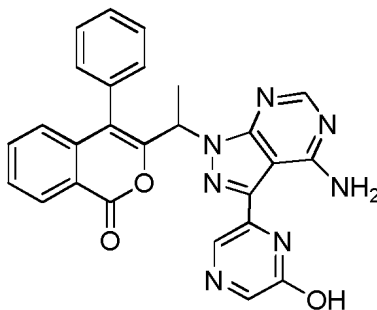


A una solución de trifenilfosfina (16,48 mg, 0,063 mmol) en dioxano seco (6 ml), se añadieron 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-yl)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 80 mg, 0,157 mmol), yoduro de cobre (I) (5,98 mg, 0,031 mmol), 4-trimetilestanil-2-amino-bis (tercbutylcarbamat)-pirimidina (Intermedio G11, 144 mg, 0,314 mmol), bis(dibencilidenoacetona)paladio (0) (18,06 mg, 0,031 mmol) y cloruro de litio (19,98 mg, 0,471 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la solución durante 10 min, la solución se calentó a 80 °C y se agitó durante una noche. El disolvente se retiró a presión reducida y el producto se purificó con un eluyente de Si Biotage de 10 g con un gradiente de DCM y etanol, proporcionando un sólido de color amarillo. Este compuesto se disolvió en HCl 4 M en 1,4 dioxano y se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró y el producto se purificó directamente cromatografía de fase inversa con una columna Biotage C18 de 10 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); (Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (6,6 mg, 7,5 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,51 - 8,71 (s a, 1H), 8,39 - 8,49 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,72 - 7,87 (m, 1H), 7,59 - 7,70 (m, 2H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,31 - 7,50 (m, 4H), 7,19 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,68 - 5,85 (m, 1H), 4,27 - 4,39 (m, 1H), 1,89 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,91 min, 477 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 90

3-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

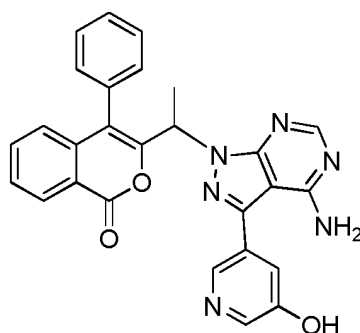


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 89 a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 120 mg, 0,236 mmol) y 2-metoxi-6-(tributylestanil)pirazina (188 mg, 0,471 mmol) para dar el compuesto del título (25 mg, 36,8 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,11 - 8,23 (m, 3H), 7,86 - 7,96 (m, 1H), 7,68 - 7,80 (m, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,33 - 7,46 (m, 3H), 7,12 - 7,24 (m, 1H), 6,80 - 6,91 (m, 1H), 5,65 - 5,80 (m, 1H), 1,78 - 1,97 (m, 3H). UPLC-EM: 4,08 min, 478 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 91

3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



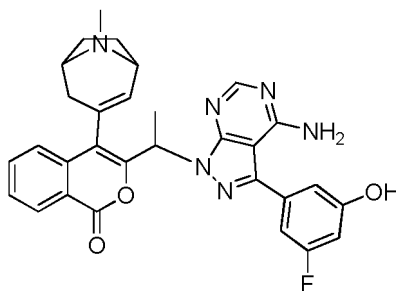
El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 89 a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 804 mg, 1,579 mmol) y 3-metoxi-5-(tributilestanil)piridina (1257 mg, 3,16 mmol) a 120 °C durante una noche. El disolvente se retiró y el producto se purificó por Si Biotage de 25 g con un gradiente de DCM y EtOH, proporcionando un sólido de color amarillo pálido (500 mg).

Este material se disolvió en DCM seco (10 ml), se añadió BBr₃ 1 M en DCM (24 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después, la solución se enfrió a 0 °C y se añadió etanol seco (10 ml). El disolvente se evaporó y el producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); (Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico), proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Después, el producto se disolvió en una mezcla de DCM (100 ml) y EtOH (5 ml) y la solución se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Las fases orgánicas se recogieron, se secaron y el disolvente se evaporó a sequedad, proporcionando el producto deseado para proporcionar el compuesto del título (331 mg, 0,695 mmol, rendimiento del 68,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

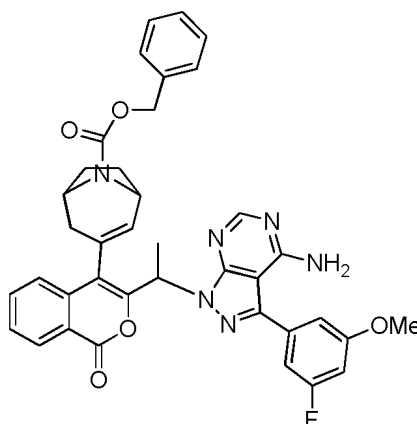
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,75 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 7,61 (t, J = 7,50 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,12 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,67 - 6,83 (s a, 1H), 5,69 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,83 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,40 min, 477 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 92

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-1H-isocromen-1-ona



Etapa a. 3-(3-(1-(4-Amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de bencilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio D1, a partir de 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 52,4 mg, 0,202 mmol) y 3-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de bencilo (Intermedio C40, 100 mg, 0,202 mmol) para dar 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-eno-8-carboxilato de bencilo (125 mg, 0,186 mmol, rendimiento del 92 %) en forma de un sólido de color amarillo. UPLC-EM: 1,28 min, 673 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Etapa b.

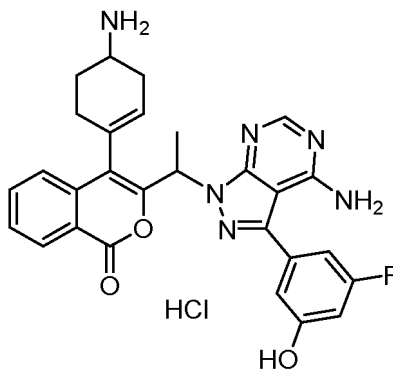
A una solución de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-1H-isocromen-1-ona (80 mg, 0,149 mmol) en IPrOH (10 ml) y HCl acuoso 1 N (1 ml), se añadió Pd al 5 %/C húmedo (10 mg, 0,149 mmol). La suspensión resultante se destiló a presión reducida y el matraz se cargó con hidrógeno (1 atm) durante 10 min. Después, el catalizador se retiró por filtración y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto en bruto se disolvió en DCM seco (5 ml), se añadieron N-isopropil-N-metilpropan-2-amina (0,023 ml, 0,149 mmol), TRIOXANO (0,031 ml, 0,297 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadieron triacetoxiborohidruro sódico (94 mg, 0,446 mmol) y ácido acético (0,026 ml, 0,446 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h más. Después, el disolvente se retiró y el material en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); (Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico), proporcionando 40 mg de un polvo de color blanco.

Este material se disolvió en DCM (3 ml) y se añadió BBr₃ 1 M en DCM (1,448 ml) y la solución se agitó durante 4 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C y se añadió EtOH (1 ml). El disolvente se retiró y el producto se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 ((H₂O/ACN)) 95:5 + 0,1 % de HCOOH):(ACN/H₂O) 95:5 + 0,1 % de HCOOH de 100:0 a 0:100, proporcionando el compuesto del título (13 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 31,2 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,06 - 10,65 (s a, 2H), 6,61 - 8,42 (m, 11H), 6,23 - 6,45 (m, 1H), 5,85 - 6,12 (m, 1H), 4,03 - 4,53 (m, 2H), 1,79 - 3,31 (m, 9H). UPLC-EM: 2,46 min, 539,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 103

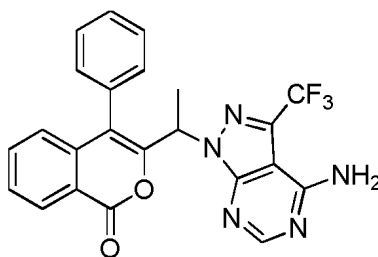
clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-aminociclohex-1-en-1-il)-1H-isocromen-1-ona



A una solución de 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 81 mg, 0,311 mmol) en DMF seca (4 ml), se añadió carbonato potásico (86 mg, 0,622 mmol) y la suspensión se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Después, se añadió (4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)ciclohex-3-en-1-il)carbamato de bencilo (intermedio C32, 150 mg, 0,311 mmol) y la solución se agitó a 60 °C durante 2 h. Después, la DMF se retiró y el producto se purificó por Si Biotage de 10 g con un gradiente de DCM y EtOH. El material recuperado (37 mg) se hizo reaccionar con tribromuro de boro 1 M en DCM (0,280 ml) en DCM seco (4 ml) durante 18 h. El disolvente se retiró y el producto se purificó directamente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); (Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento del 34,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,21 (m, 1H), 6,55 - 8,44 (m, 13 H), 6,00 - 6,42 (m, 1H), 5,94 (s a, 1H), 1,66 - 2,84 (m, 10H). UPLC-EM: 2,29 min, 513,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 104

3-(1-(4-amino-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

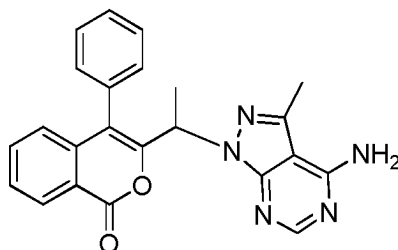


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1 usando 3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G16, 45 mg, 0,222 mmol), 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio **C7**, 72,9 mg, 0,222 mmol) para dar el compuesto del título (15 mg, 0,033 mmol, rendimiento del 15,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,03 - 8,29 (m, 2H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,48 - 7,55 (m, 1H), 7,36 - 7,48 (m, 3H), 7,14 - 7,21 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,59 - 5,88 (m, 1H), 1,82 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,79 min, 452,03 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 105

3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

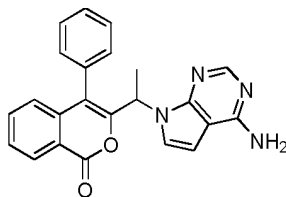


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1, usando 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio **C7**, 100 mg, 0,304 mmol) y 3-metil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina (45,3 mg, 0,304 mmol), proporcionando el compuesto del título (20 mg, rendimiento del 16,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,22 (m, 3H), 8,15 (s, 1H), 7,72 - 7,82 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,32 - 7,50 (m, 3H), 7,06 - 7,13 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 5,48 - 5,71 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,78 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,42 min, 398 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 106

3-(1-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

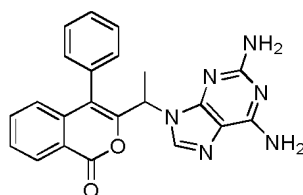


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1 usando 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio **C7**, 50 mg, 0,15 mmol), 7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-4-amina (30,6 mg, 0,23 mmol) para dar el compuesto del título (16 mg, 28 %).

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,30 (dd, J = 7,94, 0,88 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 - 7,73 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,94 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 3,53 Hz, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 14,11, 7,94 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 3,97 Hz, 1H), 5,80 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 1,78 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,66 min, 383 [M+H]⁺, procedimiento 4.

Ejemplo 107

3-(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

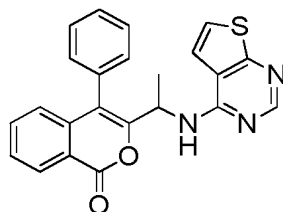


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 1 a partir de 3-(1-bromoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio C7, 50 mg, 0,15 mmol) y 9H-purina-2,6-diamina (34 mg, 0,23 mmol) para dar el compuesto del título (19 mg, 31 %).

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,21 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,73 - 7,85 (m, 1H), 7,49 - 7,70 (m, 5H), 7,42 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 6,65 (s a, 2H), 5,57 (s, 2H), 5,20 (c, J = 7,35 Hz, 1H), 1,74 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,61 min, 399 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 108

4-fenil-3-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona

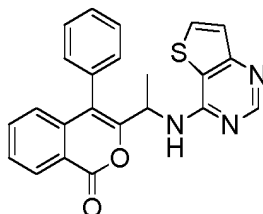


10 Se hicieron reaccionar clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio E2 50 mg, 0,166 mmol), 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (36,8 mg, 0,215 mmol), trietilamina (0,046 ml, 0,331 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (1 ml) a 80 °C durante 6 h y a 50 °C durante 60 h. Se añadieron 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (5,7 mg, 0,033 mmol), trietilamina (0,09 ml, 0,066 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 4 h. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (31 mg, 47 %).

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,17 - 8,31 (m, 3H), 7,73 - 7,82 (m, 2H), 7,47 - 7,63 (m, 6H), 7,39 (d, J = 6,62 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,02 (t, J = 7,06 Hz, 1H), 1,54 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 5,10 min, 400 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 109

4-fenil-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona

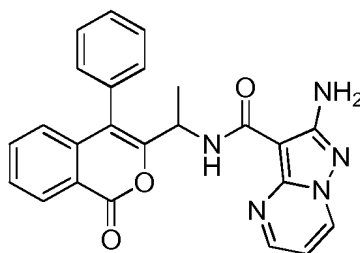


25 Se hicieron reaccionar clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio E2 50 mg, 0,166 mmol), 4-clorotieno[3,2-d]pirimidina (36,8 mg, 0,215 mmol), trietilamina (0,046 ml, 0,331 mmol) en 2-metilpropan-2-ol (1 ml) a 50 °C durante 24 h y a 80 °C durante 27 h. Se añadieron 4-clorotieno[2,3-d]pirimidina (5,7 mg, 0,033 mmol), trietilamina (0,09 ml, 0,066 mmol) y la mezcla se hizo reaccionar a 90 °C durante 4 h. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (33 mg, 50 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,27 - 8,37 (m, 2H), 8,17 - 8,24 (m, 1H), 8,06 - 8,15 (m, 1H), 7,68 - 7,83 (m, 1H), 7,49 - 7,65 (m, 5H), 7,28 - 7,45 (m, 2H), 6,85 - 7,01 (m, 1H), 4,84 - 5,09 (m, 1H), 1,40 - 1,58 (m, 3H). UPLC-EM: 3,84 min, 400 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 110

35 2-amino-N-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxamida

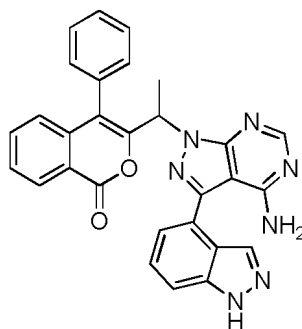


Se hicieron reaccionar clorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio E2, 50 mg, 0,166 mmol), ácido 2-aminopirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico (32,5 mg, 0,182 mmol), HOBt (30,4 mg, 0,199 mmol), HBTU (17,25 mg, 0,033 mmol) y DIPEA (61,0 μ l, 0,349 mmol) en DCM (1 ml) a TA durante 18 h. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (20 mg, 28 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,86 - 8,97 (m, 1H), 8,48 - 8,62 (m, 1H), 8,19 - 8,31 (m, 1H), 7,97 - 8,12 (m, 1H), 7,72 - 7,83 (m, 1H), 7,46 - 7,66 (m, 5H), 7,34 - 7,45 (m, 1H), 6,98 - 7,09 (m, 1H), 6,85 - 6,96 (m, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,70 - 5,02 (m, 1H), 1,32 - 1,57 (d, 3H). UPLC-EM: 4,29 min, 426 [M+H] $^+$, procedimiento 6.

Ejemplo 112

3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

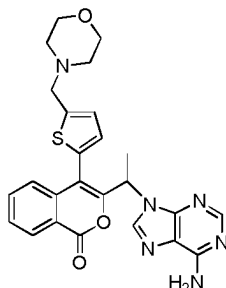


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 52 a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 50 mg, 0,098 mmol) y 4-(trimetilestanil)- 1H-indazol (Intermedio G19, 41,4 mg, 0,147 mmol) para dar el compuesto del título (19 mg, 39 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 13,30 (s, 1H), 8,13 - 8,27 (m, 2H), 8,04 - 8,12 (m, 1H), 7,70 - 7,79 (m, 1H), 7,35 - 7,68 (m, 7H), 7,25 - 7,34 (m, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 1H), 6,82 - 6,96 (m, 1H), 5,67 - 5,82 (m, 1H), 1,68 - 1,97 (m, 3H). UPLC-EM: 3,92 min, 500 [M+H] $^+$, procedimiento 6.

Ejemplo 115

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona

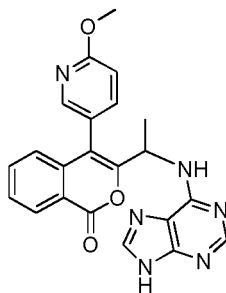


Se hicieron reaccionar bromhidrato de 3-(1-Bromoetil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C16, 52 mg, 0,113 mmol), N6,N6-bis(*tert*-butoxicarbonil)-adenina (74,1 mg, 0,221 mmol), K_2CO_3 (30,5 mg, 0,221 mmol) en DMF (0,5 ml) a 80 $^\circ\text{C}$. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 30 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) y después el material recuperado se trató HCl al 37 % antes de evaporación para dar un material en bruto, que se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 12 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico) para dar el compuesto del título (25 mg, 69 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11,07 - 11,37 (s a, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,21 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,80 - 7,87 (m, 1H), 7,62 - 7,72 (m, 1H), 7,52 (d, J = 2,65 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,09 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,01 (m, 4H), 3,81 (m, 4H), 3,28 - 3,40 (m, 4H), 3,15 (m, 4H), 1,92 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,49 min, 489 [M+H]⁺, procedimiento 3.

5 Ejemplo 116

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

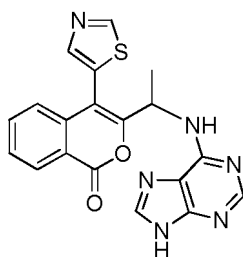


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21, a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (82 mg, 0,172 mmol) y 3-(1-bromoetil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C17, 100 mg, 0,194 mmol) para dar el compuesto del título (45 mg, 45,9 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,00 - 9,40 (s a, 1H), 8,46 (s a, 2H), 8,14 - 8,35 (m, 2H), 7,72 - 7,96 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 1,42 - 1,73 (m, 3H). UPLC-EM: 3,757 min, 415 [M+H]⁺, procedimiento 3.

Ejemplo 117

15 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

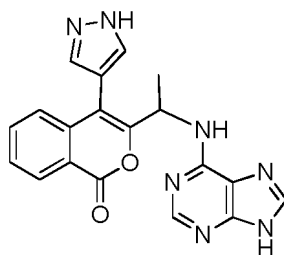


El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (169 mg, 0,353 mmol) y 3-(1-bromoetil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C12, 108 mg, 0,321 mmol) para dar el compuesto del título (12 mg, 17,7 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,55 (s a, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,45 - 8,64 (m, 2H), 8,21 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,16 (m, 1H), 1,62 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,14 min, 391 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 122

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-1-ona



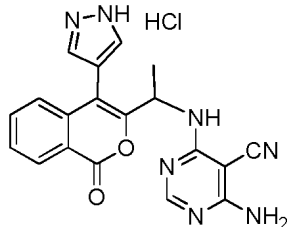
25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 43, a partir de diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(1H-pirazo1-4-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio E4, 50 mg, 0,152 mmol), 6-cloro-9H-purina (35,3 mg, 0,229 mmol) para dar el compuesto del título (19 mg, 30,4 %).

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,13 - 9,44 (s a, 1H), 8,52 (d, J = 12,79 Hz, 2H), 8,16 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,73 - 7,88 (m, 3H), 7,58 (m, 1H), 7,19 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,07 - 5,40 (m, 1H), 1,54 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM:

3,60 min, 374 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 123

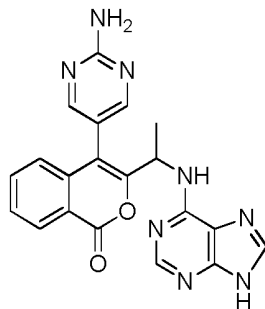
clorhidrato de 4-amino-6-((1-(1-oxo-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-3-il)etil)amino)pirimidina-5-carbonitrilo



- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 43, a partir de diclorhidrato de 3-(1-aminoetil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio E4, 50 mg, 0,152 mmol), 4-amino-6-bromopirimidin-5-carbonitrilo (39,4 mg, 0,198 mmol) para dar el compuesto del título (19 mg, 30,4 %).
 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,19 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,77 (m, 4H), 7,60 (t, J = 7,72 Hz, 1H), 7,41 (s a, 2H), 7,20 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 5,12 (t, J = 6,84 Hz, 1H), 1,44 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,84 min, 374 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 124

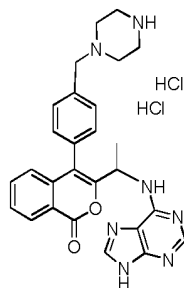
3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-isocromen-1-ona



- 15 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (25,8 mg, 0,054 mmol), 4-(2-aminopirimidin-5-il)-3-(1-bromoetil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio C34, 17 mg, 0,094 mmol) para dar el compuesto del título (7 mg, 35,6 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,18 - 9,44 (s a, 1H), 8,29 - 8,55 (m, 4H), 8,19 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 6,81-7,43 (m, 3H), 4,95 - 5,24 (m, 1H), 1,60 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 3,28 min, 401 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 126

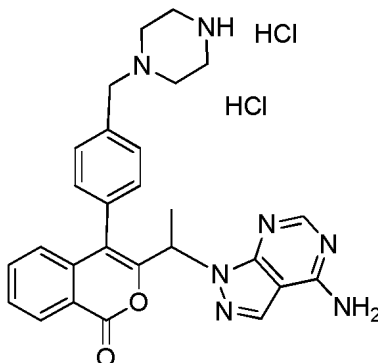
diclorhidrato de 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



- 25 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 21 a partir de 9-tritil-9H-purin-6-ilcarbamato de *terc*-butilo (130 mg, 0,273 mmol), 4-(4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio C35, 17 mg, 0,094 mmol) para dar el compuesto del título (22,8 mg, 17,7 %).
 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,98 - 9,32 (m, 1H), 8,33 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,51 - 7,85 (m, 5H), 7,45 (d, J = 6,17 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,94 Hz, 1H), 4,86 - 5,25 (m, 1H), 2,84 - 3,24 (m, 10 H), 1,56 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,48 min, 482 [M+H]⁺, procedimiento 7.

Ejemplo 127

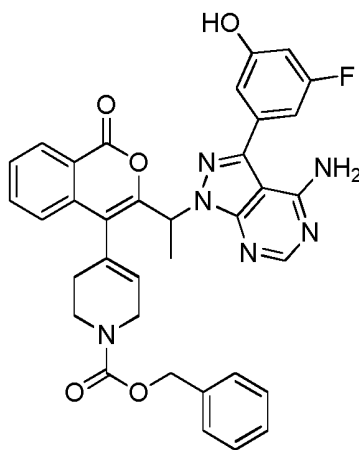
clorhidrato de 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



- 5 Se agitaron 4-(4-(3-(1-bromoetil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)bencil)piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio C35, 60 mg, 0,114 mmol), 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (30,7 mg, 0,228 mmol) y K_2CO_3 (31,4 mg, 0,228 mmol) en DMF (0,7 ml) a 80 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl_{acuoso} 1 M (1 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa con una columna SNAP Biotage C18 de 60 g (Fase A, 95 % de agua, 5 % de ACN, 0,1 % de ácido fórmico); Fase B, 95 % de ACN, 5 % de agua, 0,1 % de ácido fórmico). Las fracciones recogidas se
- 10 añadieron con HCl_{acuoso} al 37 % (1 ml) y se concentraron para dar el compuesto del título (26 mg, 44 %).
 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 8,49 (s a, 0,5 H), 8,23-8,20 (m, 1H), 8,12 (s a, 0,5H), 8,09 (s a, 1H), 8,01 (s a, 1H), 7,80-7,62 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 1,5H), 7,25-7,23 (m, 0,5H), 6,90-6,88 (d, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 2,54 (m, 3H), 1,81 (t, 3H). UPLC-EM: 3,78 min, 482 $[M+H]^+$, procedimiento 3.

Ejemplo 133

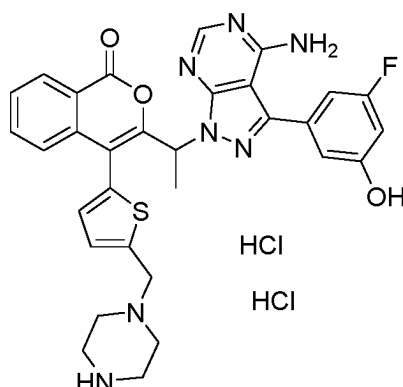
- 15 **4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo**



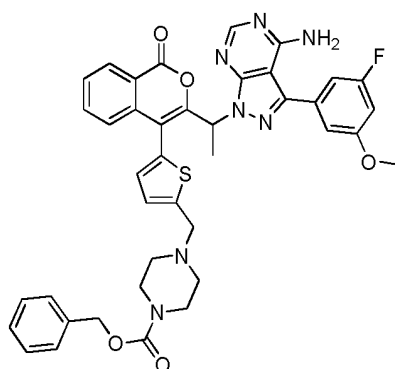
- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 51, a partir de 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo (Intermedio D22, 334 mg, 0,515 mmol) y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (161 mg, 1,030 mmol) para dar el compuesto del
- 20 título (190 mg, 58,3 %) en forma de un sólido de color amarillento.
 RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,23 (s a, 1H), 8,02 - 8,50 (m, 3H), 7,56 - 7,92 (m, 3H), 7,38 (s a, 1H), 6,75 - 7,26 (m, 4H), 6,57 - 6,73 (m, 1H), 5,93 (c, J = 7,06 Hz, 1H), 4,56 (s a, 2H), 3,43 (s a, 7H), 1,84 (d, J = 7,06 Hz, 3H). UPLC-EM: 4,87 min, 633,0 $[M+H]^+$, procedimiento 6.

Ejemplo 134

diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



Etap a. 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo



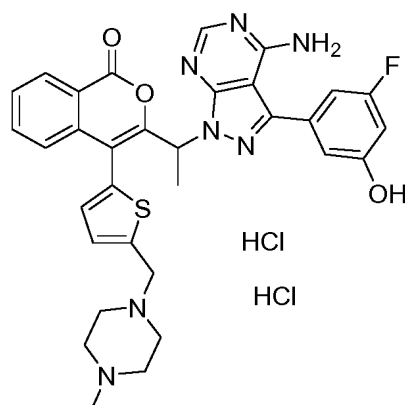
- 5 Se disolvió 4-((5-(3-(1-hidroxietil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (Intermedio B38, 903 mg, 1,790 mmol) en 20 ml de disolvente seco, después se añadió lentamente tribromofosfina 1 M en DCM (2684 μ l, 2,68 mmol). La mezcla se agitó a t.a. La reacción se interrumpió mediante la adición de 60 ml de una sol. sat. de NaHCO_3 y se extrajo con DCM (100 ml). Las fases se separaron para dejar una fase orgánica lechosa. Se añadieron 30 ml de ACN y la solución se volvió transparente. La mezcla se concentró a sequedad para dejar un sólido de color blanquecino. En un vial separado de 30 ml, se suspendieron 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 510 mg, 1,969 mmol) y carbonato potásico (742 mg, 5,37 mmol) en 10 ml de DMF y la mezcla se calentó a 60 °C durante 15 min antes de la adición del bromuro disuelto en 5 ml de DMF seca. La reacción se agitó durante una hora más a t.a., después la reacción se interrumpió con NaHCO_3 ac. (40 ml) y se extrajo con DCM (80 ml), después se concentró para dejar un sólido de color pardo, que se purificó por cromatografía eluyendo con DCM:MeOH para dar 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (460 mg, 0,617 mmol, rendimiento del 34,5 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 10 UPLC-EM: 1,99 min, 746,09 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 10.

Etap a.

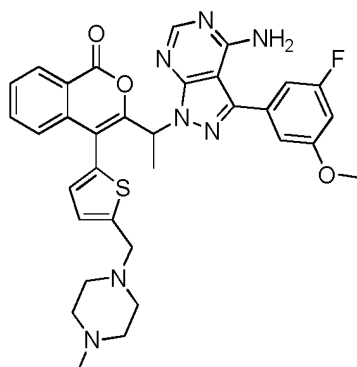
- 20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml, equipado con un agitador magnético, se suspendió 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-1-carboxilato de bencilo (460 mg, 0,617 mmol) en 20 ml de diclorometano seco, después se añadió tribromoborano 1 M en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a t.a. Se añadieron MeOH (15 ml) y HCl 1 M (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 min, después los disolventes orgánicos se evaporaron y el material en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa eluyendo con $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}/\text{HCOOH}$ 95:5:0,1 % y $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCOOH}$ 95:5:0,1 %, para dar el compuesto del título (254 mg, 0,379 mmol, rendimiento del 61,4 %) en forma de un sólido de color blanquecino. RMN ^1H (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,16 - 8,29 (m, 2H), 8,11 (s, 1H), 7,75 - 7,91 (m, 1H), 7,52 - 7,69 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 6,76 - 7,05 (m, 4H), 6,66 (d, J = 10,85 Hz, 1H), 5,97 (c, J = 7,13 Hz, 1H), 3,67 (s a, 2H), 2,80 (s a, 4H), 2,41 (s a, 4H), 1,84 (d, J = 7,23 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,32 min, 597,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$, procedimiento 10.

Intermedio 135

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, diclorhidrato



Etap a, 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona



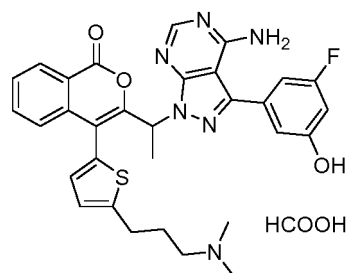
- 5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 134, etapa a, a partir de 3-(1-hidroxietil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B39, 411 mg, 1,069 mmol) y 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (intermedio G1, 305 mg, 1,176 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (420 mg, 0,671 mmol, rendimiento del 62,8 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 10 UPLC-EM: 1,52 min, 626,17 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Etap a b.

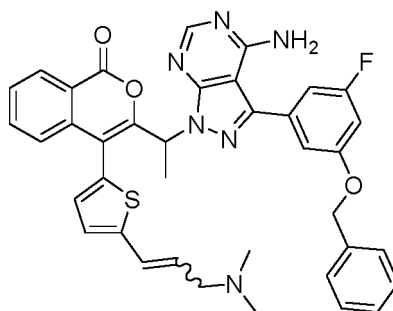
- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 134, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (410 mg, 0,655 mmol) para dar el compuesto del título (100 mg, 0,146 mmol, rendimiento del 22,29 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,17 (s a, 1H), 8,21 (dd, J = 7,89, 0,66 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,78 - 7,87 (m, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 1H), 7,15 (d, J = 7,89 Hz, 1H), 6,85 - 7,02 (m, 3H), 6,83 (dd, J = 8,88, 1,64 Hz, 1H), 6,66 (dt, J = 10,85, 2,30 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 6,91 Hz, 1H), 3,71 (s a, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,54 - 2,77 (m, 4H), 2,39 (s a, 4H), 1,84 (d, J = 6,91 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,29 min, 611,71 [M+H]⁺, procedimiento 10.
- 15

Ejemplo 136

- 20 **3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)propil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, Formiato**



Etap a. 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 134, etapa a, a partir de 4-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)tiofen-2-il)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B40, 220 mg, 0,619 mmol) y 3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G18, 125 mg, 0,37 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (180 mg, 0,268 mmol, rendimiento del 43,2 %) en forma de un aceite de color pardo. UPLC-EM: 1,86 min, 673,3 [M+H]⁺, procedimiento 10.

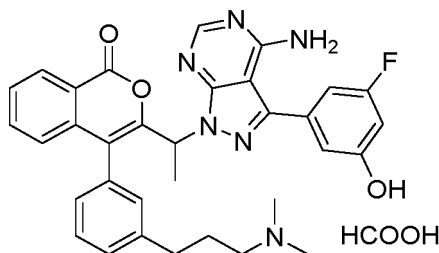
Etapa b.

Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (180 mg, 0,268 mmol) en 15 ml de EtOH, después se añadió paladio al 5 % sobre carbono (28,5 mg, 0,268 mmol), después se añadió, en una atmósfera de Ar, trietilsilano (2 ml, 12,52 mmol). La mezcla se filtró, después el material en bruto se concentró y se purificó por cromatografía de fase inversa C18 de 30 g+12 g, eluyendo con H₂O/MeCN/HCOOH 95:5:0,1 % y MeCN/H₂O/HCOOH 95:5:0,1 % para dar el compuesto del título (20 mg, 0,032 mmol, rendimiento del 11,85 %) en forma de un sólido de color blanco.

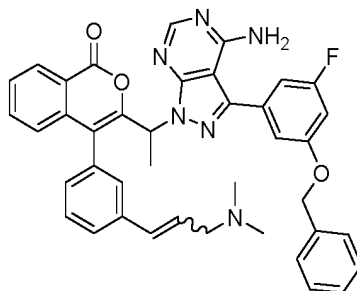
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 - 8,29 (m, 3H), 8,12 (s, 1H), 7,71 - 7,87 (m, 2H), 7,56 - 7,69 (m, 1H), 7,37 - 7,56 (m, 1H), 7,15 (d, J = 8,38 Hz, 1H), 6,76 - 6,94 (m, 4H), 6,66 (d, J = 10,58 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 7,28 Hz, 2H), 2,28 (t, J = 6,84 Hz, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,84 (d, J = 7,06 Hz, 3H), 1,70 (t, 2H). UPLC-EM: 0,81 min, 585,25 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Ejemplo 137

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, ácido fórmico



Etapa a. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona.



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 134, etapa a, a partir de 4-(3-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B42, 280 mg, 0,801 mmol) y 3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G18, 0,417 mmol, 140 mg) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona (120 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 43 %) en forma de un aceite de color amarillo.

UPLC-EM: 1,91 min, 667,27 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Etapla b

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 136, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona para dar el compuesto del título (120 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 43,1 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,63 (m, 1H), 1,70 - 1,88 (m, 4H), 2,08 (s a, 3H), 2,14 - 2,25 (m, 4H), 2,30 - 2,37 (m, 1H), 2,40 - 2,48 (m, 1H), 2,60 - 2,72 (m, 1H), 5,74 (sext., J = 6,98 Hz, 1H), 6,55 - 6,99 (m, 6H), 7,13 - 7,86 (m, 6H), 8,02 - 8,30 (m, 3H). UPLC-EM: 1,37 min, 579,3 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Ejemplos 137a (enantiómero 1) y 137b (enantiómero 2): enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona.

El racemato, formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 137, 0,020 g, 0,860 mmol) se disolvió en 2 ml de etanol y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IC (25 x 2 cm), 5 μm; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1+0,1 % de isopropilamina) 65/35 v/v; Caudal: 16 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 500 μl; Inyección: 5 mg (cada inyección).

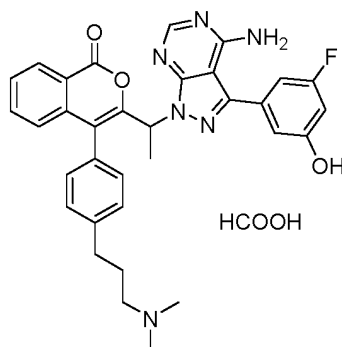
Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto 137a (primer enantiómero eluido, 6,8 mg, 0,0117 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A15): Tr = 7,4 min, ee > 99 %. RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,05 - 8,08 (m, 1H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 7,10 - 7,43 (m, 3H), 6,87 - 6,97 (m, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 6,60 - 6,70 (m, 2H), 5,85 - 5,97 (m, 1H), 2,24 - 2,73 (m, 10 H), 1,86 - 1,96 (m, 4H), 1,61 - 1,71 (m, 1H). UPLC-EM: 0,69 min, 579,4 [M+H]⁺, procedimiento 14.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto 137b (segundo enantiómero eluido, 6,3 mg, 0,0109 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A15): Tr = 8,4 min, ee = 96,4 %.

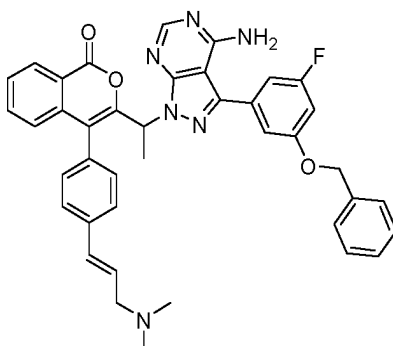
RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,28 - 8,33 (m, 1H), 8,04 - 8,08 (m, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 1H), 7,10 - 7,42 (m, 3H), 6,86 - 6,96 (m, 2H), 6,79 - 6,86 (m, 1H), 6,59 - 6,70 (m, 2H), 5,85 - 5,97 (m, 1H), 2,24 - 2,72 (m, 7H), 2,17 (s, 3H), 1,82 - 1,94 (m, 4H), 1,57 - 1,67 (m, 1H). UPLC-EM: 0,69 min, 579,4 [M+H]⁺, procedimiento 14.

Ejemplo 138

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, formiato



Etapla a. 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 134, etapa a, a partir de 4-(4-(3-(dimetilamino)prop-

1-en-1-il)fenil)-3-(1-hidroxietil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio B45, 220 mg, 0,630 mmol) y 3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G18, 0,63 mmol, 211 mg) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (120 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 43,1 %) en forma de un aceite de color amarillo.

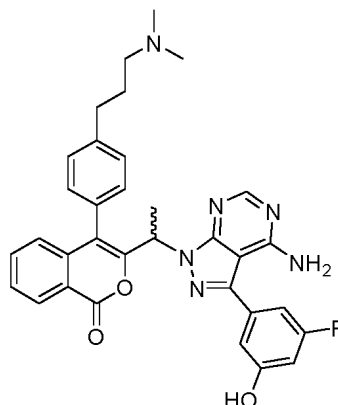
5 UPLC-EM: 2,01 min, 667,21 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Etapa b.

El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 136, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-(benciloxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)prop-1-en-1-il)fenil)-1H-isocromen-1-ona (162 mg, 0,243 mmol) para dar el compuesto del título (17 mg, 0,027 mmol, rendimiento del 11,20 %) en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,03 - 10,35 (s a, 1H), 8,22 (dd, J = 7,89, 0,92 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,32 (dd, J = 19,81, 1,83 Hz, 2H), 7,12 - 7,20 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,86 - 6,92 (m, 2H), 6,78 - 6,85 (m, 1H), 6,61 - 6,68 (m, 1H), 5,75 (d, J = 6,97 Hz, 1H), 2,61 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,20 (s, 6H, 3H cada uno), 1,82 (d, J = 6,97 Hz, 3H), 1,68 - 1,78 (m, 2H). UPLC-EM: 1,35 min, 579,2 [M+H]⁺, procedimiento 10.

15 **Ejemplos 138a (enantiómero 1) y 138b (enantiómero 2): enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona**



20 El racemato, formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 138, 0,010 g, 0,016 mmol) se disolvió en 1/1 de etanol/metanol (3 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 μ; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1+ 0,1 % de isopropilamina) 60/40 % v/v; Caudal: 16 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 1000 μl; Inyección: 3,3 mg (cada inyección).

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto 138a (primer enantiómero eluido, 3,1 mg, 0,005 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A15): Tr = 7,3 min, ee > 99 %.

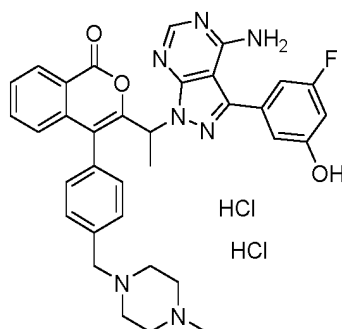
25 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,27 - 8,32 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,28 - 7,33 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,04 - 7,09 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,88 - 6,90 (m, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 1H), 6,74 - 6,78 (m, 1H), 6,63 (dt, 1H), 5,93 (c, 1H), 2,57 - 2,68 (m, 4H), 2,44 (s, 6H), 1,81 - 1,94 (m, 5H). UPLC-EM: 0,69 min, 579,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el compuesto 138b (segundo enantiómero eluido, 3,0 mg, 0,005 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A15): Tr = 8,0 min, ee = 93,2 %.

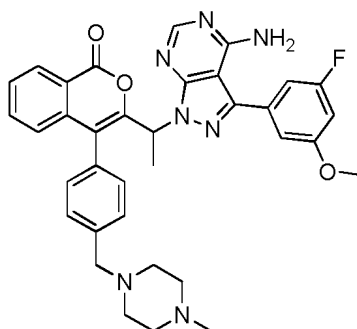
30 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,26 - 8,32 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,53 - 7,60 (m, 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,20 - 7,26 (m, 1H), 7,03 - 7,09 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,88 - 6,90 (m, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 1H), 6,73 - 6,78 (m, 1H), 6,63 (dt, 1H), 5,92 (c, 1H), 2,52 - 2,69 (m, 4H), 2,41 (s, 6H), 1,79 - 1,94 (m, 5H). UPLC-EM: 0,69 min, 579,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 139

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, diclorhidrato



Etap a. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona.



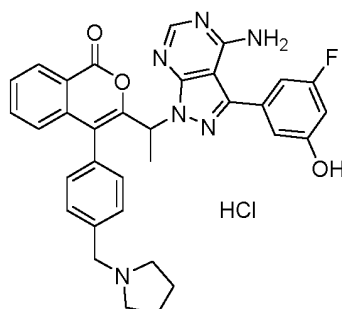
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 134, etapa a, a partir de 3-(1-hidroxietil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B46, 750 mg, 1,982 mmol) y 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 565 mg, 2,18 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (98 mg, 0,158 mmol, rendimiento del 7,98 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 10 UPLC-EM: 1,53 min, 620,20 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Etap a b

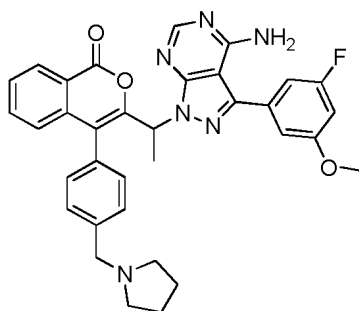
- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 134, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (98 mg, 0,158 mmol) para dar el compuesto del título (48 mg, 0,071 mmol, rendimiento del 44,7 %) en forma de un sólido de color blanco
- 15 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,09 - 10,24 (s a, 1H), 8,22 (dd, J = 8,06, 0,82 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 1H), 7,59 - 7,66 (m, 1H), 7,30 - 7,44 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 7,89, 1,32 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,97 Hz, 4H), 6,62 - 6,70 (m, 1H), 5,76 (d, J = 7,23 Hz, 1H), 3,29 (m, 4H), 2,38 - 2,45 (m, 4H), 1,81 (d, J = 7,23 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,27 min, procedimiento 10.

Ejemplo 140

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, clorhidrato



- Etap a. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona**
- 25



El compuesto del título se preparó de un modo similar al del ejemplo 134, etapa a, a partir de 3-(1-hidroxietil)-

4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B47, 380 mg, 1,088 mmol) y 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 310 mg, 1,197 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (170 mg, 0,288 mmol, rendimiento del 26,5 %) en forma de un sólido de color pardo. UPLC-EM: 0,80 min, 591,25 [M+H]⁺, procedimiento 9.

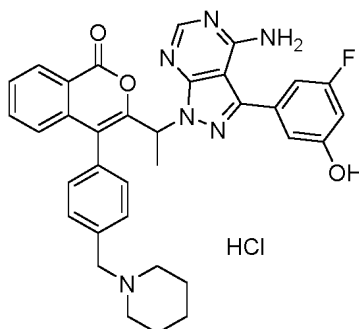
Etapa b.

El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 134, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (170 mg, 0,288 mmol) para dar el compuesto del título (126 mg, 0,206 mmol, rendimiento del 71,4 %) en forma de un sólido de color blanco.

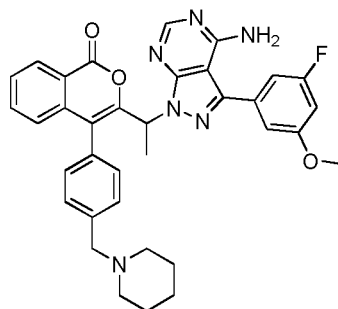
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,21 (s a, 2H), 8,24 (dd, J = 7,89, 0,99 Hz, 1H), 8,03 - 8,17 (m, 2H), 7,44 - 7,85 (m, 5H), 7,22 (dd, J = 7,73, 1,81 Hz, 1H), 6,80 - 6,96 (m, 3H), 6,68 (dt, J = 10,85, 2,30 Hz, 1H), 5,73 (c, J = 7,13 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,59 Hz, 2H), 3,30 (m, 2 H), 3,10 (dd, J = 10,69, 7,07 Hz, 2H), 2,07 (s a, 2H), 1,88 - 2,00 (m, 2H), 1,83 (d, J = 6,91 Hz, 3H). UPLC-EM: 1,23 min, 577,27 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Ejemplo 141

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, clorhidrato



Etapa a. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al del ejemplo 134, etapa a, a partir de 3-(1-hidroxietil)- 4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B48, 720 mg, 1,981 mmol) y 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 565 mg, 2,17 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-

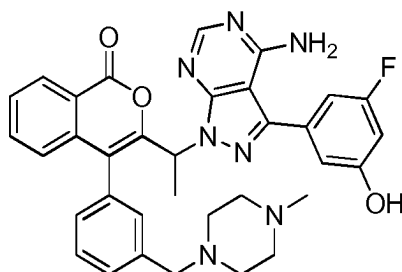
1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (850 mg, 1,40 mmol, rendimiento del 71,0 %) en forma de un sólido de color pardo.
UPLC-EM: 1,53 min, 605,23 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Etapa b.

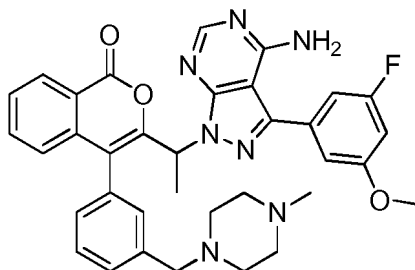
- 5 El compuesto del título se preparó de un modo similar al del ejemplo 134, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (850 mg, 1,406 mmol) para dar el compuesto del título (420 mg, 0,67 mmol, rendimiento del 47,6 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 10 RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,10 - 10,23 (m, 1H), 8,24 (dd, J = 7,89, 0,99 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,77 (t, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,31 - 7,60 (m, 3H), 7,02 - 7,16 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 6,77 - 6,84 (m, 1H), 6,66 (d, J = 10,85 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 6,91 Hz, 1H), 3,72 - 4,21 (m, 2H), 2,62 - 3,16 (m, 4H), 1,82 (m, 9H). UPLC-EM: 1,34 min, 591,17 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Ejemplo 142

- 15 **3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona**



Etapa a. 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



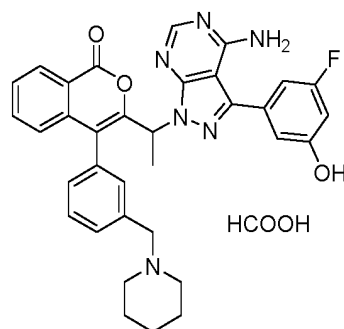
- 20 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 134, etapa a, a partir de 3-(1-hidroxietil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio B49, 350 mg, 0,925 mmol) y 3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (Intermedio G1, 264 mg, 1,017 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (196 mg, 0,316 mmol, rendimiento del 34,2 %) en forma de un sólido de color pardo.
- 25 UPLC-EM: 0,82 min, 620,33 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Etapa b.

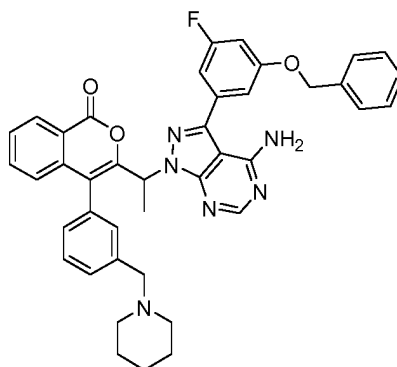
- 30 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 134, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (196 mg, 0,316 mmol) para dar el compuesto del título (137 mg, 0,202 mmol, rendimiento del 63,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,20 (d, J = 10,85 Hz, 1H), 8,23 (ddd, J = 7,89, 3,29, 0,99 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 - 7,82 (m, 1H), 7,60 - 7,69 (m, 1H), 7,23 - 7,57 (m, 4H), 7,03 (d, J = 6,91 Hz, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 2H), 6,78 - 6,86 (m, 1H), 6,68 (ddt, J = 10,89, 6,54, 2,30, 2,30 Hz, 1H), 5,61 - 5,87 (m, 1H), 3,34 (s a, 4H), 2,52 - 3,20 (m, 9 H), 1,76 - 1,90 (m, 3H). UPLC-EM: 2,78 min, 606,1 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Ejemplo 143

- 35 **3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, Formiato**



Etap a. 3-(1-(4-amino-3-(3-(benziloxy)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona



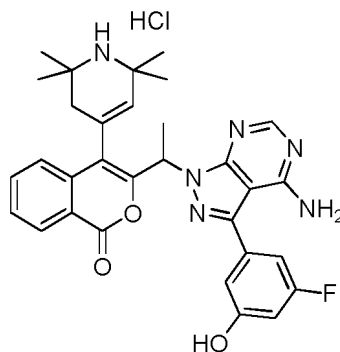
- 5 El compuesto del título se preparó de una manera análoga al compuesto del intermedio **B37**, a partir de 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-(benziloxy)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)benzaldehído (Intermedio F6, 150 mg, 0,245 mmol) y PIPERIDINA (0,486 ml, 4,90 mmol) para dar 3-(1-(4-amino-3-(3-(benziloxy)-5-fluorofenil)-1H-pirazo lo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (103 mg, 0,151 mmol, rendimiento del 61,7 %) en forma de un sólido de color blanquecino.
- 10 UPLC-EM: 2,08 min, 667,32 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Etap a b.

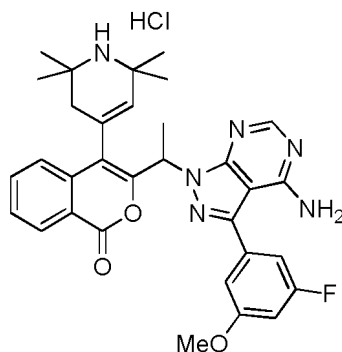
- El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 136, etapa b, a partir de 3-(1-(4-amino-3-(3-(benziloxy)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona (103 mg, 0,151 mmol) para dar el compuesto del título (13 mg, 13,5 %) en forma de un sólido de color blanco.
- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 - 8,35 (m, 3H), 8,06 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 7,50 Hz, 1H), 7,57 - 7,66 (m, 1H), 7,39 - 7,51 (m, 1H), 7,19 - 7,37 (m, 3H), 6,74 - 7,06 (m, 5H), 6,66 (d, J = 11,03 Hz, 1H), 5,56 - 5,83 (m, 1H), 2,37 (m, 2H), 2,18 (d, 3H), 1,71 - 1,88 (m, 2H), 1,18 - 1,65 (m, 8H). UPLC-EM: 1,38 min, 591,30 [M+H]⁺, procedimiento 10.

Ejemplo 144

- 20 **clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona**



Etap a. clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para el compuesto D1, bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio C39, 267 mg, 0,567 mmol) y el Intermedio G1 (147 mg, 0,567 mmol) para dar clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (230 mg, 0,380 mmol, rendimiento del 67,1 %) en forma de un polvo amarillo pálido. UPLC-EM: 0,93 min, 568,7 [M+H]⁺, procedimiento 9.

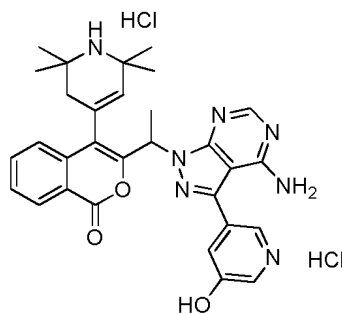
Etapa b.

Se añadió tribromuro de boro 1 M en DCM (2,1 ml, 2,100 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-metoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (226 mg, 0,373 mmol) en DCM (12 ml) y la mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h. La suspensión se añadió lentamente a 0 °C a EtOH. La mezcla resultante se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de FI (columna Biotage C18 de 30 g, gradiente de elusión de 100:0 a 60:40 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: agua/MeCN 5/95 + 0,01 % de HCOOH) produjo el compuesto del título (168 mg, 0,284 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

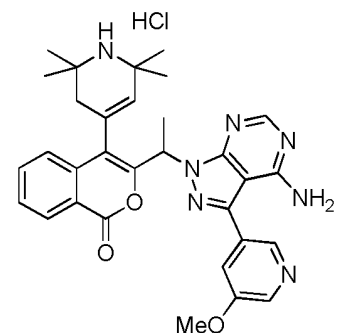
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,07 - 10,45 (s a, 1H), 9,11 - 9,49 (m, 1H), 8,43 (d, J = 2,30 Hz, 1H), 8,07 - 8,25 (m, 1H), 7,55 - 8,01 (m, 3H), 6,95 (dt, J = 19,07, 1,64 Hz, 1H), 6,66 - 6,90 (m, 2H), 5,94 - 6,18 (m, 1H), 2,94 (d, J = 18,09 Hz, 1H), 2,89 (m, 1H), 1,87 - 2,06 (d, 3H), 1,48 - 1,72 (m, 12H). UPLC-EM: 2,69 min, 555,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 145

diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



Etapa a. clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del intermedio D1, a partir de bromhidrato de 3-(1-bromoetil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio C39, 0,100 g, 0,212 mmol) y 3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-amina (0,051 g, 0,212 mmol) para dar clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (56,0 mg, 0,095 mmol, rendimiento del 44,9 %) en forma de un polvo de color blanco.

UPLC-EM: 0,87 min, 551,8 [M+H]⁺, procedimiento 9.

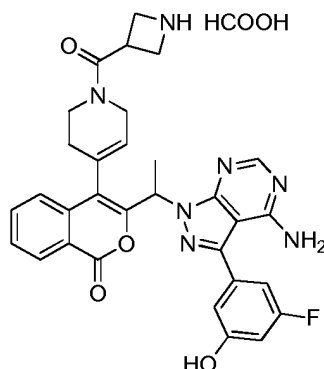
Etapa b.

El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para compuesto del Ejemplo 144, a partir de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (53,7 mg, 0,091 mmol) para dar el compuesto del título (17,6 mg, 0,029 mmol, rendimiento del 31,6 %) en forma de un polvo de color blanco.

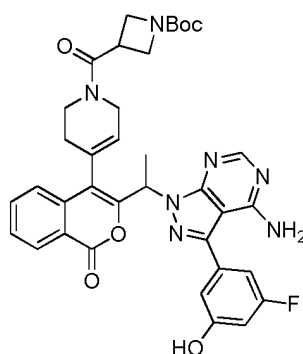
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9,98 - 10,30 (s a, 1H), 6,89 - 8,32 (m, 10 H), 5,88 - 6,13 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 1,98 (d, J = 7,23 Hz, 3H), 0,98 - 1,60 (m, 12H). UPLC-EM: 1,65 min, 538,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 150

formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



Etapa a. 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo



El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para el Ejemplo 68, a partir de 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio D28, 0,251 g, 0,360 mmol) y ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico (0,112 g, 0,720 mmol) para dar 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,155 g, 0,227 mmol, rendimiento del 63,2 %).

UPLC-EM: 1,03 min, 682,4 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Etapa b.

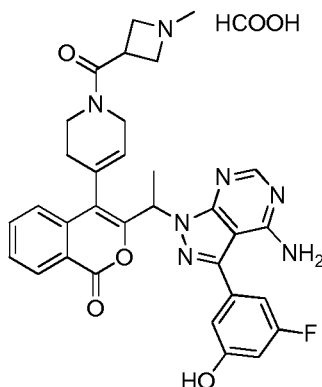
Se añadió HCl 4 M en 1,4-dioxano (2 ml, 8,00 mmol) a una solución agitada de 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-1-carbonil)azetidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (0,153 g, 0,224 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml). Después de 1 h de agitación a ta, los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de FI (Biotage Isolera, columna C18 de 30 g, gradiente de elución de 100:0 a 80:20 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: agua/MeCN 5/95 + 0,01 % de HCOOH) produjo el compuesto del título (92,2 mg, 0,147 mmol, rendimiento del 65,5 %).

en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,65 - 8,34 (m, 11H), 6,23 (m, 2H), 3,30 - 4,29 (m, 11H), 1,82 (d, 3H). UPLC-EM: 2,36 min, 582,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 151

- 5 **formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilazetidin-3-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona**

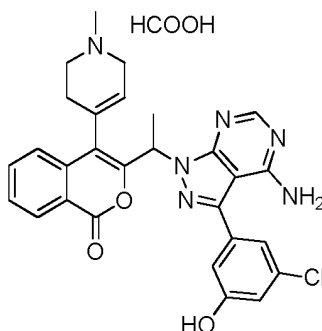


- Una mezcla de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 150, 71,0 mg, 0,113 mmol), DIPEA (0,020 ml, 0,113 mmol), paraformaldehído (69,3 mg, 2,30 mmol) y una espátula de Na₂SO₄ en DCM (2 ml) se agitó durante 10 min a ta. Después, se añadió ácido acético (0,033 ml, 0,589 mmol), seguido de triacetoxihidrobórato sódico (82,2 mg, 0,387 mmol). Después de 6 h de agitación a ta, los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se disolvió en 95:5 de DCM/EtOH (10 ml) y se lavó con bicarbonato sódico saturado, después se filtró en un separador de fases y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 10:1 de DCM/MeOH (1 ml), después se añadieron formaldehído (0,016 ml, 0,170 mmol) y AcOH (0,014 ml, 0,250 mmol). Después de 5 min de agitación, se añadió NaBH(OAc)₃ (25 mg, 0,118 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 30 min a ta, después se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de FI (Biotage Isolera, columna C18 de 12 g, gradiente de elusión de 100:0 a 60:40 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: agua/MeCN 5/95 + 0,01 % de HCOOH) produjo el compuesto del título (59,8 mg, 0,093 mmol, rendimiento del 82 %) en forma de un sólido de color blanco.

- RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,90 (m, 3H), 2,52 (t, J = 5,59 Hz, 2H), 2,75 - 4,56 (m, 12 H), 5,94 - 6,35 (m, 1H), 6,62 - 6,74 (m, 1H), 6,76 - 6,89 (m, 1H), 6,89 - 7,01 (m, 1H), 7,36 - 7,54 (m, 1H), 7,57 - 7,69 (m, 1H), 7,78 - 7,91 (m, 1H), 8,04 - 8,84 (m, 2H), 10,04 - 10,49 (m, 1H). UPLC-EM: 2,41 min, 596,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 154

- 25 **formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona**

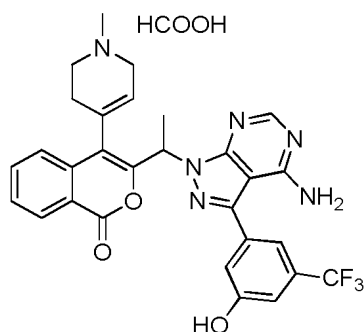


- El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento indicado para el Ejemplo 151, a partir de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 152, 200 mg, 0,357 mmol), para dar el compuesto del título (92,5 mg, 0,161 mmol, rendimiento del 45,1 %) en forma de un polvo de color blanco.

- RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6,81 - 8,40 (m, 11H), 6,04 - 6,20 (m, 1H), 5,96 (s a, 1H), 2,24 - 3,26 (m, 9 H), 1,79 - 1,95 (d, 3H). UPLC-EM: 2,60 min, 529,0 [M+H]⁺, procedimiento 6.

- 35 **Ejemplo 155**

formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

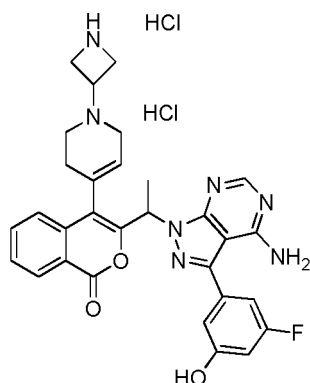


El compuesto del título se sintetizó siguiendo el procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 151, a partir de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 153, 215 mg, 0,362 mmol), para dar el compuesto del título (115 mg, 0,189 mmol, rendimiento del 52,3 %) en forma de un polvo de color blanco.

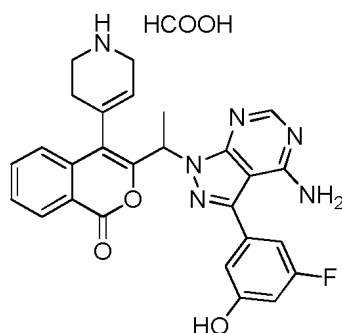
RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,12 - 8,28 (m, 11H), 6,58 - 7,09 (m, 1H), 5,97 (s a, 1H), 2,30 - 3,31 (m, 9 H), 1,79 - 1,98 (d, 3H). UPLC-EM: 2,85 min, 563,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 156

diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidín-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



Etap a. formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

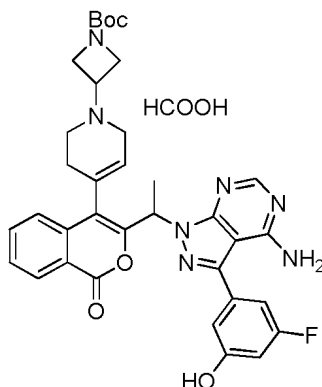


Se burbujeó N₂ durante 5 min a través de una suspensión de 4-(3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio D14, 735 mg, 1,197 mmol), ácido 3-fluoro-5-hidroxifenilborónico (0,28 g, 1,795 mmol), S-Phos-Pd-G2 (0,130 g, 0,179 mmol) y fosfato potásico (572 mg, 2,695 mmol) en THF/agua 3:1 (8 ml). La mezcla se calentó a 85 °C durante 1 h mediante irradiación de microondas. Se realizó un segundo ciclo en las mismas condiciones en una mezcla de reactivos en exactamente las mismas cantidades. Las dos mezclas de reacción se combinaron y se añadió lentamente HCl conc. (20 ml) mientras se agitaba. La agitación se realizó a ta durante 3 h, después los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de FI (Biotage Isolera, columna C18 de 60 g, gradiente de elusión de 100:0 a 70:30 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: agua/MeCN 5/95 + 0,01 %

de HCOOH) produjo formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (0,990 g, 1,818 mmol, rendimiento del 76 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

UPLC-EM: 0,67 min, 499,2 [M+H]⁺, procedimiento 2 min.

5 **Etapla b. formiato de 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo**



El compuesto se preparó siguiendo el procedimiento para la síntesis del Intermedio D24, a partir de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (300 mg, 0,551 mmol) y 3-oxoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (236 mg, 1,379 mmol), para proporcionar formiato de 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (74,4 mg, 0,106 mmol, rendimiento del 19,30 %). UPLC-EM: 0,85 min, 654,3 [M+H]⁺, procedimiento 9.

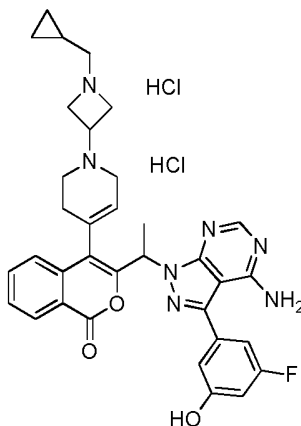
Etapla c.

Se añadió HCl 4,0 M en 1,4-dioxano (0,5 ml, 2,000 mmol) a una solución de formiato de 3-(4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0,100 mmol) en 3:1 de 1,4-dioxano-metanol (4 ml). La mezcla se agitó durante 6 h a ta, después los volátiles se retiraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida de FI (columna Biotage C18 de 30 g, gradiente de elusión de 100:0 a 60:40 de A/B en 15 VC; A: 95/5 de agua/MeCN + 0,01 % de HCOOH, B: agua/MeCN 5/95 + 0,01 % de HCOOH) produjo el compuesto del título (57 mg, 0,091 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 12,70 - 13,40 (s a, 1H), 10,32 (s a, 1H), 9,73 (s a, 1H), 9,22 (s a, 1H), 6,71 - 8,58 (m, 10 H), 5,95 - 6,37 (m, 2H), 2,51 - 4,79 (m, 11H), 1,76 - 2,04 (d, 3H). UPLC-EM: 2,32 min, 554,1 [M+H]⁺, procedimiento 6.

Ejemplo 157

diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona



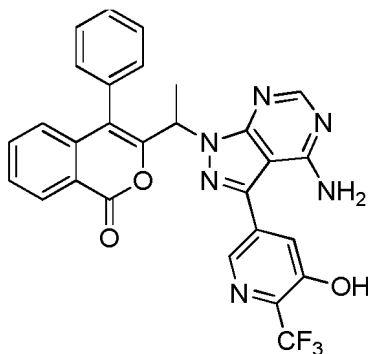
El compuesto del título se preparó siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis del Intermedio D24, a partir de diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 156, 35 mg, 0,059 mmol) y ciclopropanocarbaldéhid

(10,19 μ l, 0,136 mmol) para dar el compuesto (33,8 mg, 0,050 mmol, rendimiento del 84 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,42 (s a, 2H), 0,60 (d a, J = 4,93 Hz, 2H), 0,94 - 1,09 (m, 1H), 1,95 (m, 3H), 2,35 - 4,59 (m, 11H), 4,62 - 4,96 (m, 2H), 6,01 - 8,79 (m, 12 H), 10,08 - 10,63 (a, 1H), 11,18 - 11,66 (a, 1H), 12,98 - 13,61 (a, 1H). UPLC-EM: 2,68 min, 608,2 [M+H] $^+$, procedimiento 6.

Ejemplo 161

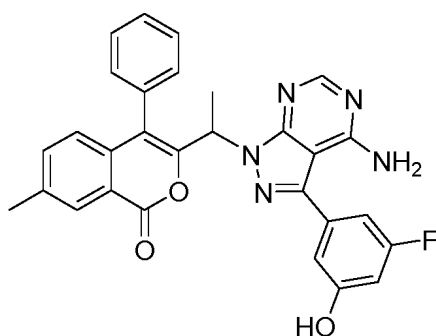
3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 68, usando 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D2a, 100 mg, 0,196 mmol) y ácido (5-(benciloxi)-6-(trifluorometil)piridin-3-il)borónico (Intermedio G25, 87 mg, 0,295 mmol). El material en bruto resultante se hizo reaccionar en 2-propanol (10 ml) con HCl acuoso 1 N (1 ml), paladio al 5 % sobre carbono húmedo (0,071 mmol) e hidrógeno (1 atm). Después, el catalizador se retiró por filtración sobre un lecho de celite y el disolvente se retiró. El producto diana se purificó por cromatografía ultrarrápida C18 (cromatografía Snap de 30 g ((H₂O/ACN)) 95:5 + 0,1 % de HCOOH): {(ACN/H₂O) 95:5 + 0,1 % de HCOOH} de 100:0 a 0:100, proporcionando el compuesto del título (20 mg, 0,037 mmol, rendimiento del 51,8 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11,47 (s a, 1H), 6,52 - 8,35 (m, 14 H), 5,82 (d, J = 7,06 Hz, 1H), 1,83 - 1,99 (d, 3H). UPLC-EM: 3,30 min, 545,1 [M+H] $^+$, procedimiento 6.

Ejemplo 162

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

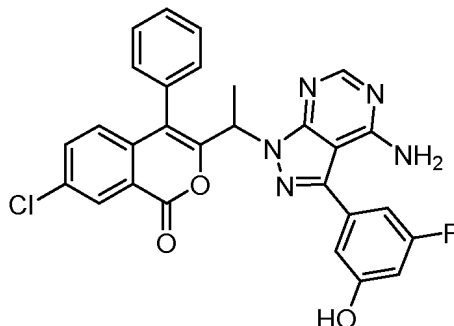


Se disolvieron 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D29, 0,100 g, 0,19 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,036 g, 0,229 mmol) y PPh₃ (0,030 g, 0,114 mmol) en una mezcla de DMF (10 ml), EtOH (4 ml) y agua (4 ml); Se añadió Na₂CO₃ (0,101 g, 0,95 mmol) y la mezcla se desgasificó en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió Pd(OAc)₂ (0,009 g, 0,038 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 15 min. Se añadió HCl 1 M (pH $\approx$ 2) y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron varias veces con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Biotage (DCM a DCM: MeOH = 97:3) para proporcionar el compuesto del título (0,023 g, 0,045 mmol, 24 %).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10,19 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,47 - 7,69 (m, 2H), 7,30 - 7,47 (m, 3H), 7,09 - 7,14 (m, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 6,77 - 6,86 (m, 2H), 6,66 (dt, 1H), 6,00 - 8,00 (m, 2H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,82 (d, 3H). UPLC-EM: 1,10 min, 508,2 [M+H] $^+$, procedimiento 13.

Ejemplo 163

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

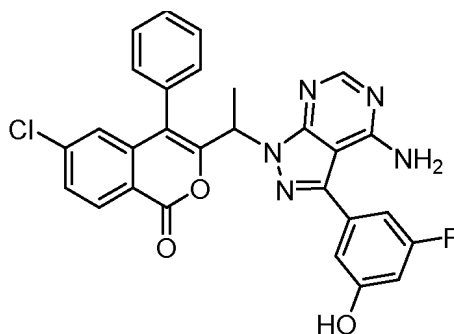


5 El compuesto del título se preparó de manera análoga al ejemplo 162, a partir de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D30, 0,100 g, 0,184 mmol) y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,034 g, 0,22 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,05 g, 0,094 mmol, 51 %).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,21 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 6,86 - 6,95 (m, 2H), 6,81 - 6,87 (m, 1H), 6,67 (dt, 1H), 6,00 - 8,50 (m, 2H), 5,70 - 5,77 (m, 1H), 1,83 (d, 3H). UPLC-EM: 1,15 min, 527,9 [M+H]⁺, procedimiento 12.

Ejemplo 164

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;



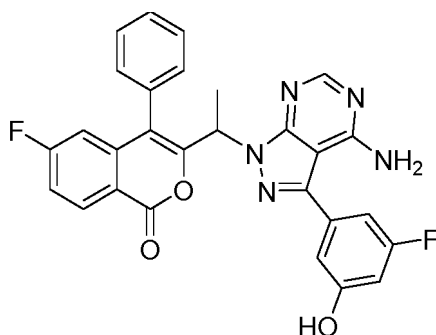
15 El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 162, a partir de 3-(1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D31, 0,100 g, 0,184 mmol) y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,034 g, 0,221 mmol) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,023 g, 0,0463 mmol, 24 %).

20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,25 (s a, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 1H), 7,36 - 7,49 (m, 3H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 6,88 - 6,92 (m, 1H), 6,80 - 6,85 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,63 - 6,69 (m, 1H), 6,00 - 8,00 (m, 2H), 5,68 - 5,76 (m, 1H), 1,82 (d, 3H). UPLC-EM: 1,17 min, 528,3 [M+H]⁺, procedimiento 14.

Ejemplo 165

3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;

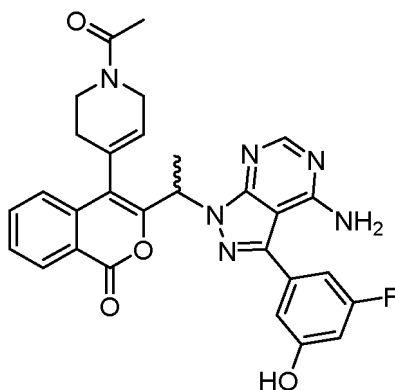
25



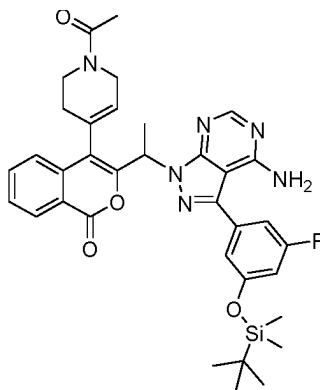
En un vial cerrado herméticamente, una mezcla de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio D32, 0,240 g, 0,455 mmol), ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,156 g, 1 mmol) y K_2CO_3 (0,138 g, 1 mmol) en 4:1 de dioxano/ H_2O (10 ml) se desgasificó; Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (0,04 g, 0,054 mmol) y la reacción se calentó a 120 °C durante 4 h. Se añadió HCl 1 M ($pH \approx 1$) y la mezcla se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró y el material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Biotage (ciclohexano: EtOAc = 95:5 a = 20:80) y después se trituró con ACN para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,08 g, 0,16 mmol).

RMN 1H (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10,19 (s, 1H), 8,27 - 8,33 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,36 - 7,57 (m, 5H), 7,13 - 7,18 (m, 1H), 6,86 - 6,94 (m, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 6,66 (dt, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,00 - 7,80 (m, 2H), 5,66 - 5,78 (m, 1H), 1,83 (d, 3H). UPLC-EM: 1,08 min, 512,2 $[M+H]^+$, procedimiento 13.

Ejemplos 166a (Enantiómero 1) y 166b (Enantiómero 2): enantiómeros individuales de 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona



Etapas 1. 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio T.1)

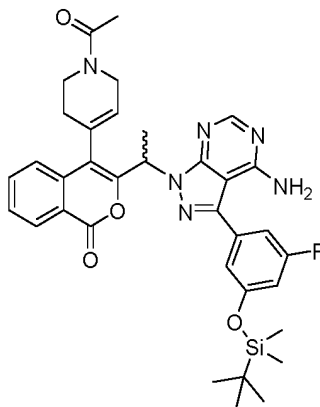


Se disolvió 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona (Ejemplo 72, 726 mg, 1,343 mmol) en N,N -dimetilformamida (7,5 ml), seguido de la adición de TBDMSCl (405 mg, 2,69 mmol) e imidazol (366 mg, 5,37 mmol). La mezcla se agitó durante 3 h a rt , después se añadieron 0,3 equiv. más de TBDMSCl e imidazol para conseguir la finalización de la reacción. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó dos veces con HCl_{acuoso} 0,5 M (50 ml), se filtró a través de un separador de fases

y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando un SNAP Biotage de 100 g con un gradiente de DCM y EtOH para dar el compuesto del título (635 mg, 72,2 %) en forma de una espuma de color rosáceo.

UPLC-EM: 1,40 min, 655,0 [M+H]⁺, procedimiento 9.

5 Etapa 2. enantiómeros individuales de 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona (T.2 y T3)



El racemato, 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona (intermedio T.1, 0,759 g, 1,16 mmol) se disolvió en 14 ml de 1/1 de etanol/etanol + 6 ml de n-hexano y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak AS-H (25 x 2,0 cm), 5 μ; Fase móvil: n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1 % de isopropilamina) 85/15 % v/v; Caudal: 17 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 700 μl; Inyección: 26,6 mg/inyección.

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio T.2 (primer enantiómero eluido, 0,350 g, 0,535 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A10): Tr = 13,6 min, ee > 99 %. UPLC-EM: 1,32 min, 655,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio T.3 (segundo enantiómero eluido, 0,365 g, 0,557 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A10): Tr = 20,6 min, ee = > 99 %. UPLC-EM: 1,33 min, 655,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

20 Etapa 3. Ejemplos 166a (Enantiómero 1): enantiómero individual de 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona

Se disolvió 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio T.2, primer enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,350 g, 0,535 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (1,7 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,270 g, 0,500 mmol, 93 %). Este compuesto demostró ser el segundo enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A11: Tr = 15,8 min, ee = 99,4 %.

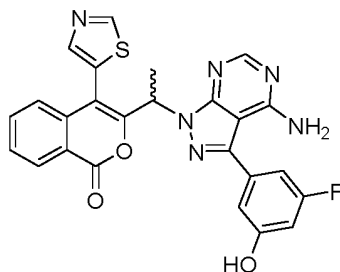
RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,28 (s a, 1H), 8,27 - 8,54 (m, 1H), 8,06 - 8,25 (m, 1H), 7,80 - 7,96 (m, 1H), 7,56 - 7,72 (m, 1H), 7,37 - 7,52 (m, 1H), 6,79 - 6,98 (m, 2H), 6,65 - 6,75 (m, 1H), 6,49 - 8,83 (m, 2H), 6,07 - 6,35 (m, 1H), 5,27 - 6,07 (m, 1H), 3,53 - 4,33 (m, 4H), 1,96 - 2,44 (m, 5H), 1,62 - 1,94 (m, 3H). UPLC-EM: 0,83 min, 541,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapa 4. Ejemplos 166b (Enantiómero 2): enantiómero individual de 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona

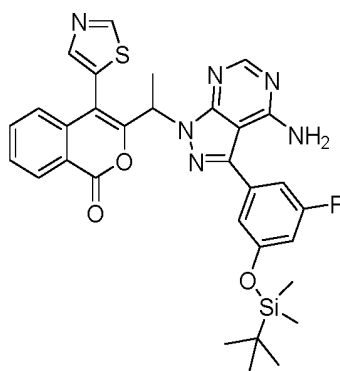
Se disolvió 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio T.3, segundo enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,365 g, 0,557 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (1,78 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (0,260 g, 0,481 mmol, 86 %). Este compuesto demostró ser el primer enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A11: Tr = 13,6 min, ee = 99,6 %. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,28 (s a, 1H), 8,30 - 8,55 (m, 1H), 8,12 - 8,24 (m, 1H), 7,82 - 7,94 (m, 1H), 7,57 - 7,71 (m, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 1H), 6,80 - 6,97 (m, 2H), 6,63 - 6,76 (m, 1H), 6,49 - 8,83 (m, 2H), 6,07 - 6,32 (m, 1H), 5,26 - 6,06 (m, 1H), 3,59 - 4,30 (m, 4H), 1,94 - 2,48 (m, 5H), 1,77 - 1,94 (m, 3H). UPLC-EM: 0,83 min, 541,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplos 167a (Enantiómero 1) y 167b (Enantiómero 2)

enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona



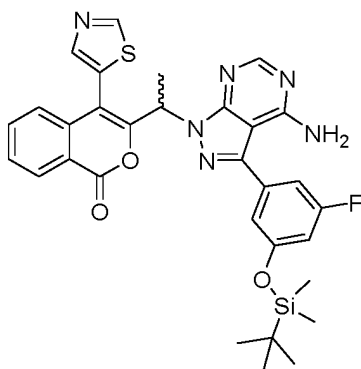
5 Etapa 1. 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio R.1)



A una solución de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (260 mg, 0,519 mmol) en DMF seca (10 ml), se añadieron IMIDAZOL (0,137 ml, 2,078 mmol) y TBDMSCI (0,270 ml, 1,558 mmol) y la solución se agitó durante una noche. Se retiró DMF y el residuo se disolvió en DCM (50 ml), se lavó con una solución acuosa 0,5 N de HCl. La fase orgánica se secó y el disolvente se retiró. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de gel de sílice (SNAP de 25 g, DCM:EtOH de 100:0 a 95:5), proporcionando 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (210 mg, 0,342 mmol, rendimiento del 65,8 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

UPLC-EM: 1,44 min, 615 [M+H]⁺, procedimiento 9.

Etapa 2. enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (Intermedio R.2 y R.3)



El racemato, 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio R.1, 0,210 g, 0,34 mmol) se disolvió en EtOH (8 ml) y se sometió a resolución quiral mediante cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2 cm), 10 µm; Fase móvil: n-Hexano / (2-Propanol + 0,1 % de isopropilamina) 40/60 % v/v; Caudal: 18 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 1000 µl; Inyección: 26 mg (cada inyección).

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluído se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio

R.2 (primer enantiómero eluido, 0,084 g, 0,13 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A6): Tr = 14,2 min, ee > 99 %. UPLC-EM: 1,40 min, 615,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio R.3 (segundo enantiómero eluido, 0,089 g, 0,14 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A6): Tr = 18,8 min, ee = 98,6 %.

UPLC-EM: 1,41 min, 615,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapas 3. Ejemplo 167a: enantiómero individual de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio R2, primer enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,084 g, 0,13 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (0,416 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color azul pálido (0,043 g, 0,086 mmol, 66 %). Este compuesto demostró ser el primer enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A7: Tr = 16,0 min, ee > 99 %.

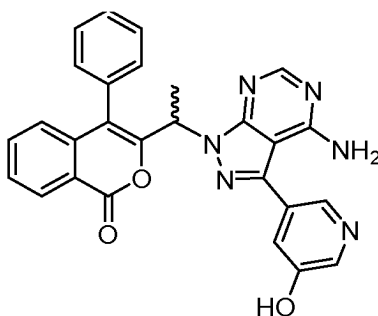
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,20 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,19 - 8,25 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,80 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 6,81 - 6,86 (m, 1H), 6,64 - 6,70 (m, 1H), 5,86 (c, 1H), 5,75 - 8,50 (m, 2H), 1,86 (d, 3H). UPLC-EM: 0,87 min, 501,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapas 4. Ejemplo 167b: enantiómero individual de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

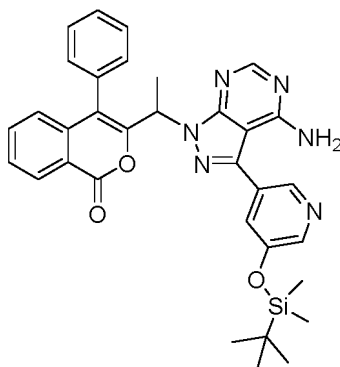
Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio R.3, segundo enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,089 g, 0,14 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (0,5 ml) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color azul pálido (0,048 g, 0,096 mmol, 74 %). Este compuesto demostró ser el segundo enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A7: Tr = 20,1 min, ee = 98,4 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,21 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,20 - 8,24 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (s a, 1H), 7,79 - 7,86 (m, 1H), 7,63 - 7,69 (m, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,89 - 6,92 (m, 1H), 6,80 - 6,86 (m, 1H), 6,63 - 6,70 (m, 1H), 5,87 (c, 1H), 5,75 - 8,50 (m, 2H), 1,86 (d, 3H). UPLC-EM: 0,90 min, 501,2 [M+H]⁺, procedimiento 14.

Ejemplos 168a (Enantiómero 1) y 178b (Enantiómero 2): enantiómeros individuales de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

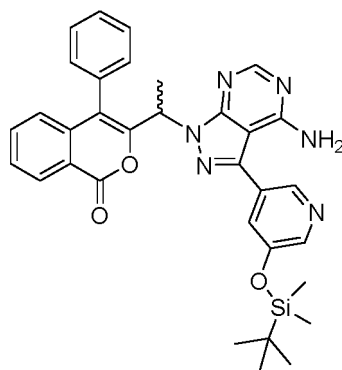


Etapas 1. 3-(1-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio S.1)



A una mezcla agitada de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 91, 0,260 g, 0,546 mmol) e imidazol (0,093 g, 1,36 mmol) en DMF (5,0 ml) se añadió TBDMSCI (0,206 g, 1,36 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y DCM, la fase acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM: MeOH = 95:5 a 90:10) para proporcionar 3-(1-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona en forma de un sólido de color blanco (Intermedio S1, 0,178 g, 0,301 mmol, 55 %). UPLC-EM: 1,41 min, 591,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 2. enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio S.2 y S.3)



El racemato, 3-(1-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio S.1, 0,178 g, 0,301 mmol) se disolvió en 1/1 de etanol/DCM (7 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Whelk O1 (R,R) (25 x 2,11 cm), 10 μ ; Fase móvil: n-Hexano/(Etanol+0,1 % de isopropilamina+10 % de DCM) 70/30 % v/v; Caudal: 17 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 500 μ l; Inyección: 13,5 mg/inyección.

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio S.2 (primer enantiómero eluido, 0,070 g, 0,118 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A8): Tr = 18,9 min, ee > 99 %. UPLC-EM: 1,43 min, 591,3 [M+H]⁺, procedimiento 16.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio S.3 (segundo enantiómero eluido, 0,077 g, 0,130 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A8): Tr = 21,9 min, ee = > 99 %. UPLC-EM: 1,43 min, 591,3 [M+H]⁺, procedimiento 16.

Etapla 3. Ejemplo 168a (Enantiómero 1): enantiómero individual de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio S.2, primer enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,070 g, 0,118 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (0,38 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,059 g, 0,115 mmol, 97 %). Este compuesto demostró ser el segundo enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A9: Tr = 15,4 min, ee > 99 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,36 (s a, 1H), 8,39 - 8,48 (m, 2H), 8,20 - 8,29 (m, 2H), 7,95 (s a, 2H), 7,74 - 7,86 (m, 2H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,49 (m, 3H), 7,11 - 7,18 (m, 1H), 6,90 (d, 1H), 5,79 (c, 1H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,82 min, 477,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 4. Ejemplo 168b (Enantiómero 2): enantiómero individual de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

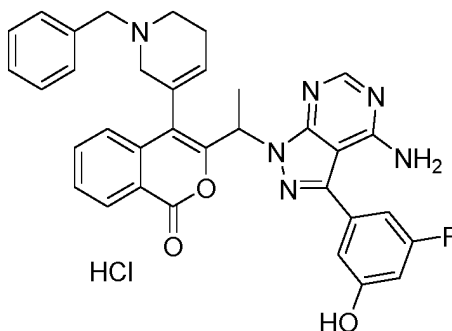
Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(5-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio S.3, segundo enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,077 g, 0,130 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (0,417 ml) y la mezcla se agitó a TA durante 5 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,034 g, 0,066 mmol, rendimiento del 51 %). Este compuesto demostró ser el primer enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A9: Tr = 13,2 min, ee = 95,6 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s a, 1H), 8,43 - 8,48 (m, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 8,04 (s a, 2H), 7,81 - 7,86 (m, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 7,11 - 7,18 (m,

1H), 6,89 (d, 1H), 5,80 (c, 1H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,82 min, 477,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 169

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 162, a partir de clorhidrato de 3-(1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio D33, 1,828 g, 2,86 mmol) y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico (0,890 g, 5,71 mmol) para proporcionar el compuesto del título (1,3 g, 2,1 mmol, 71 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,11 - 11,75 (m, 2H), 8,09 - 8,41 (m, 2H), 7,57 - 8,06 (m, 5H), 7,37 - 7,56 (m, 3H), 7,03 - 8,55 (m, 2H), 6,81 - 7,03 (m, 2H), 6,63 - 6,76 (m, 1H), 5,46 - 6,34 (m, 2H), 4,32 - 4,68 (m, 2H), 2,07 - 4,20 (m, 6H), 1,78 - 1,98 (m, 3H). UPLC-EM: 0,69 min, 589,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 169a (enantiómero 1) y Ejemplo 169b (enantiómero 2): enantiómeros individuales de clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

El racemato, clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 169, 0,25 g, 0,4 mmol) se disolvió en etanol (5 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Whelk O-1 (R,R) (25 x 2 cm), 10 μm; Fase móvil: n-Hexano / (Etanol/Metanol 1/1 + 0,1 % de isopropilamina) 75/25 % v/v; Caudal: 18 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 500 μl; Inyección: 25 mg (cada inyección).

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluido se evaporaron a sequedad. Se añadió HCl 1,25 M en MeOH y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 50:50, con 0,1 % de HCOOH); antes de secar se añadió HCl 2 1 N (2 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 169a en forma de un sólido de color blanco (primer enantiómero eluido, 0,077 g, 0,0123 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A13): Tr = 16,1 min, ee > 99 %.

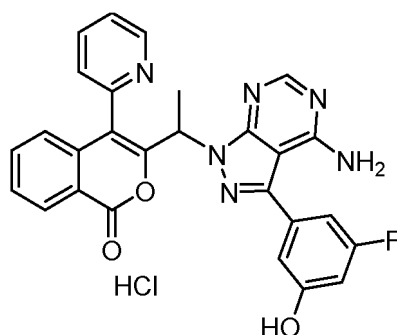
RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,12 - 12,00 (m, 2H), 8,06 - 8,46 (m, 2H), 7,58 - 8,03 (m, 5H), 7,37 - 7,52 (m, 3H), 7,00 - 8,55 (m, 2H), 6,81 - 7,00 (m, 2H), 6,66 - 6,76 (m, 1H), 5,49 - 6,42 (m, 2H), 4,32 - 4,68 (m, 2H), 2,07 - 4,20 (m, 6H), 1,80 - 1,98 (m, 3H). UPLC-EM: 0,70 min, 589,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluido se evaporaron a sequedad, se añadió HCl 1,25 M en MeOH y los volátiles se retiraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 50:50, con 0,1 % de HCOOH); antes de secar se añadió HCl 1 N (2 ml) y los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar el compuesto 169b en forma de un sólido de color blanco (segundo enantiómero eluido, 0,072 g, 0,115 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A13): Tr = 19,0 min, ee = 98,2 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,13 - 12,15 (m, 2H), 8,06 - 8,48 (m, 2H), 7,58 - 8,06 (m, 5H), 7,37 - 7,51 (m, 3H), 7,00 - 8,55 (m, 2H), 6,81 - 7,00 (m, 2H), 6,66 - 6,77 (m, 1H), 5,50 - 6,45 (m, 2H), 4,32 - 4,68 (m, 2H), 2,09 - 4,23 (m, 6H), 1,80 - 1,98 (m, 3H). UPLC-EM: 0,66 min, 589,3 [M+H]⁺, procedimiento 14.

Ejemplo 170

clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona

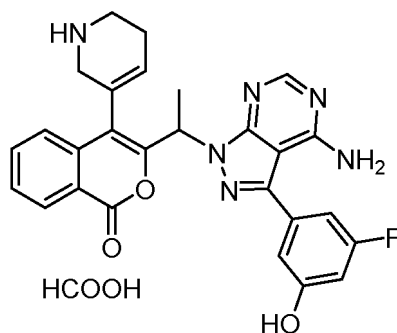


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 162, a partir de 3-(1-(4-Amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio D34) y ácido (3-fluoro-5-hidroxifenil)borónico para proporcionar el compuesto del título.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,29 (s a, 1H), 8,70 (s a, 1H), 8,19 - 8,29 (m, 2H), 7,97 (s a, 1H), 7,74 - 7,84 (m, 1H), 7,62 - 7,70 (m, 1H), 7,43 - 7,60 (m, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,71 (dt, 1H), 6,50 - 8,60 (m, 2H), 5,81 - 5,91 (m, 1H), 1,87 (d, 3H). UPLC-EM: 0,80 min, 495,0 [M+H]⁺, procedimiento 12.

Ejemplo 171

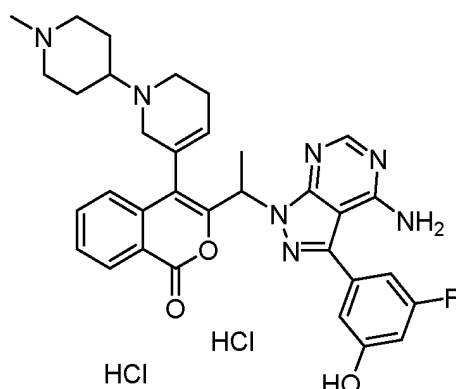
- 10 **formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona**



- 15 Se disolvió clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 169, 0,5 g, 0,799 mmol) en DCM (3 ml) a 0 °C; Se añadieron DIPEA (0,395 ml, 2,262 mmol) y carbonocloridato de 1-cloroetilo (0,651 ml, 6,03 mmol) a 0 °C con agitación vigorosa y la reacción se agitó durante 5 min a 0 °C y durante 2 h a 60 °C. La reacción se dejó enfriar a TA y se interrumpió con 5 ml de MeOH; la mezcla se agitó durante 2,5 h más a 60 °C y se evaporó a presión reducida para dar un material en bruto, que se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho C-18 (H₂O: CH₃CN = 95:5 a 50:50, con 0,1 % de HCOOH) para proporcionar el compuesto del título (0,068 g, 0,125 mmol, 16 %).
- 20 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,18 - 10,30 (m, 1H), 9,04 - 9,65 (m, 2H), 8,25 - 8,31 (m, 1H), 8,11 - 8,22 (m, 2H), 7,83 - 7,94 (m, 1H), 7,70 - 7,82 (m, 1H), 7,60 - 7,70 (m, 1H), 6,81 - 6,99 (m, 2H), 6,62 - 6,75 (m, 1H), 6,13 - 8,50 (m, 2H), 5,55 - 6,29 (m, 2H), 2,35 - 4,18 (m, 6H), 1,80 - 1,95 (m, 3H). UPLC-EM: 0,60 min, 499,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Ejemplo 172

- 25 **diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona**

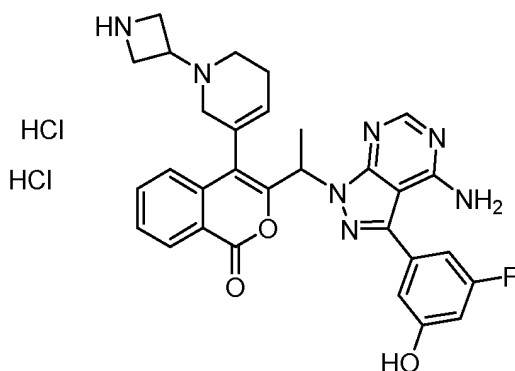


A una solución de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 171, 0,03 g, 0,055 mmol), 1-metilpiperidin-4-ona (0,08 ml, 0,066 mmol) y DIPEA (0,009 ml, 0,055 mmol) en DCM (2 ml) se añadió Na₂SO₄ seco y la mezcla se agitó a TA durante 10 min. Se añadieron AcOH (0,009 ml, 0,165 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0,023 g, 0,11 mmol) en este orden y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h a TA. La reacción se interrumpió mediante la adición de HCl 2 M (2 ml), la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa en un cartucho Biotage C18 (agua/MeCN 90/10 + 0,1 % de HCOOH a agua/MeCN 5/95 + 0,01 % de HCOOH). Antes de secar, se añadió HCl 2 M (2 ml) y la mezcla se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título (0,025 g, 0,037 mmol, 68 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,58 - 10,68 (m, 2H), 8,08 - 8,40 (m, 2H), 7,81 - 7,99 (m, 1H), 7,59 - 7,74 (m, 1H), 7,43 - 7,55 (m, 1H), 6,78 - 6,97 (m, 2H), 6,56 - 6,73 (m, 1H), 6,45 - 7,75 (m, 2H), 6,09 - 6,29 (m, 1H), 5,26 - 6,08 (m, 1H), 2,54 - 3,29 (m, 13 H), 1,40 - 2,45 (m, 8H). UPLC-EM: 0,89 min, 596,5 [M+H]⁺, procedimiento 15.

Ejemplo 173

diclorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidín-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

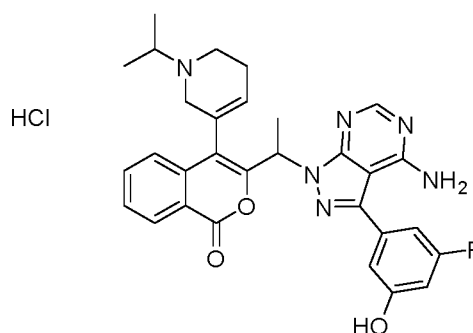


El compuesto del título se preparó de un modo similar al del ejemplo 172 a partir de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 171, 0,03 g, 0,055 mmol) y 3-oxoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,019 g, 0,110 mmol) para dar el compuesto del título (0,019 g, 0,030 mmol, 55 %).

RMN ¹H (400 MHz, METANOL-d₄) δ ppm 8,43 - 8,56 (m, 1H), 8,16 - 8,30 (m, 1H), 7,82 - 7,95 (m, 1H), 7,75 - 8,01 (m, 2H), 7,52 - 7,72 (m, 1H), 6,87 - 7,06 (m, 2H), 6,64 - 6,80 (m, 1H), 5,90 - 6,58 (m, 2H), 3,30 - 4,90 (m, 9 H), 2,41 - 3,04 (m, 2H), 1,92 - 2,22 (m, 3H). UPLC-EM: 0,78 min, 554,4 [M+H]⁺, procedimiento 15.

Ejemplo 174

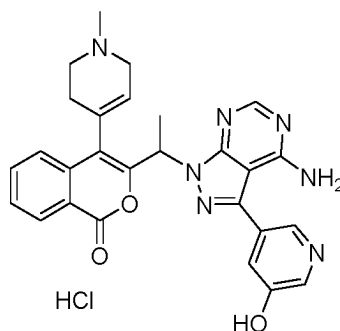
clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona



El compuesto del título se preparó de un modo similar al del ejemplo 172 a partir de formiato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 171, 0,061 g, 0,122 mmol) y acetona (0,010 ml, 0,134 mmol) para dar el compuesto del título (2 mg, 0,003 mmol, 3 %).
 5 RMN ¹H (400 MHz, METANOL-*d*₄) δ ppm 8,13 - 8,53 (m, 2H), 7,47 - 8,01 (m, 3H), 6,85 - 7,04 (m, 2H), 6,62 - 6,78 (m, 1H), 5,72 - 6,48 (m, 2H), 3,38 - 4,47 (m, 5H), 2,36 - 3,09 (m, 2H), 1,91 - 2,26 (m, 3H), 1,38 - 1,69 (m, 6H). UPLC-EM: 0,63 min, 541,5 [M+H]⁺, procedimiento 13.

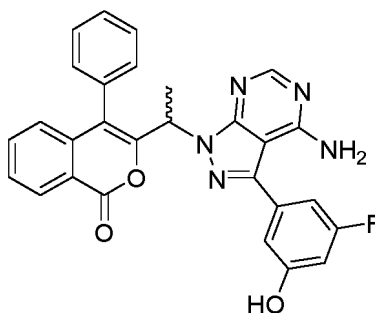
Ejemplo 175

10 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H -pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

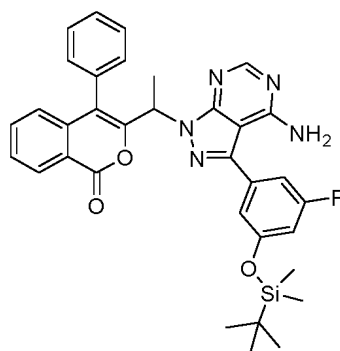


El compuesto del título se preparó de una manera similar a la del ejemplo 162, a partir de sal de ácido fórmico de 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona (intermedio D4, 0,050 g) y 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-3-ol (0,023 g, 0,104 mmol) para proporcionar el compuesto del título (0,014 g, 0,026 mmol).
 15 RMN ¹H (400 MHz, *DMSO-d*₆) δ ppm 11,03 - 11,70 (m, 2H), 8,30 - 8,59 (m, 3H), 8,10 - 8,24 (m, 1H), 7,76 - 8,04 (m, 3H), 7,72 - 8,29 (m, 2H), 7,48 - 7,70 (m, 1H), 5,44 - 6,47 (m, 2H), 2,87 - 2,99 (m, 3H), 2,44 - 4,08 (m, 6H), 1,81 - 2,05 (m, 3H). UPLC-EM: 0,42 min, 496,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

20 **Ejemplos 176a (Enantiómero 1) y 176b (Enantiómero 2): enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona**

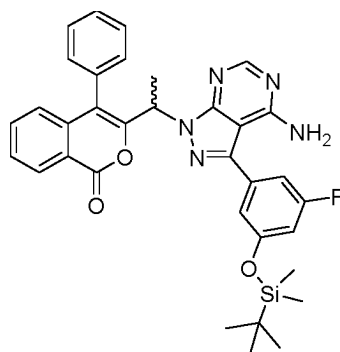


Etapas 1. 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio Q.1)



A una mezcla agitada de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxisfenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (ejemplo 40, 0,20 mmol) e imidazol (40,8 mg, 0,60 mmol) en DMF (1 ml) se añadió TBDMSCI (45,2 mg, 0,30 mmol) a TA y la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadieron más cantidades de imidazol (16 mg) y TBDMSCI (36 mg) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 h más. Se añadieron más cantidades de imidazol (27 mg) y TBDMSCI (121 mg) y la agitación se continuó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con HCl 0,5 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por filtración en un cartucho de gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 95:5) para proporcionar 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio Q.1, 112 mg, 0,184 mmol, 92 %). UPLC-EM: 1,57 min, 608,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 2. enantiómeros individuales de 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (Intermedio Q.2 y Q.3)



El racemato, 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona (intermedio Q.1, 0,124 g, 0,204 mmol) se disolvió en una mezcla de DCM (5 ml) y 1/1 de etanol/metanol (6 ml) y se sometió a resolución quiral por cromatografía preparativa quiral. Condiciones: Columna: Chiralpak IC (25 x 2,0 cm), 5 µm; Fase móvil: n n-Hexano/(2-Propanol/Metanol 1/1 + 0,1 % de isopropilamina) 90/10 % v/v; Caudal: 17 ml/min; Detección de DAD: 220 nm; Bucle: 500 µl; Inyección: 5 mg/inyección.

Las fracciones que contenían el primer enantiómero eluído se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio Q.2 (primer enantiómero eluído, 40 mg, 0,066 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A4): Tr = 15,7 min, ee > 99 %. UPLC-EM: 1,57 min, 608,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Las fracciones que contenían el segundo enantiómero eluído se evaporaron a sequedad para proporcionar el intermedio Q.3 (segundo enantiómero eluído, 38 mg, 0,063 mmol). HPLC quiral (Procedimiento A4): Tr = 17,8 min, ee = 99 %. UPLC-EM: 1,57 min, 608,4 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 3. Ejemplo 176a, enantiómero individual de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio Q.2, primer enantiómero eluído en las condiciones descritas anteriormente, 40 mg, 0,065 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 97:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (28 mg, 0,056 mmol, 87 %). Este compuesto demostró ser el segundo enantiómero eluído en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A5: Tr = 12,0 min, ee = 98,6 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10,28 (s a, 1H), 8,19 - 8,26 (m, 2H), 7,75 - 7,80 (m, 1H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 1H), 7,37 - 7,48 (m, 3H), 7,11 - 7,16 (m, 1H), 6,87 - 6,92 (m, 2H), 6,82 - 6,87 (m, 1H), 6,70 (dt, 1H), 6,0 - 8,5

(m, 2H), 5,76 (c, 1H), 1,85 (d, 3H). UPLC-EM: 1,04 min, 494,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

Etapla 4. Ejemplo 176b, enantiómero individual de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

Se disolvió 3-(1-(4-amino-3-(3-((*tert*-butildimetilsilil)oxi)-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual (intermedio Q.3, segundo enantiómero eluido en las condiciones descritas anteriormente, 0,038 g, 0,063 mmol) en una solución de HCl 1 M en EtOH (0,2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Los volátiles se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó mediante un cartucho de cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (DCM a DCM: MeOH = 97:3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,025 g, 0,05 mmol, 80 %). Este compuesto demostró ser el primer enantiómero eluido en las condiciones de HPLC quiral del Procedimiento A5: Tr = 7,3 min, ee > 99 %.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10,24 (s, 1H), 8,20 - 8,25 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 - 7,81 (m, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 1H), 7,35 - 7,48 (m, 3H), 7,12 - 7,18 (m, 1H), 6,87 - 6,93 (m, 2H), 6,81 - 6,86 (m, 1H), 6,68 (dt, 1H), 6,00 - 8,50 (m, 2H), 5,70 - 5,78 (m, 1H), 1,84 (d, 3H). UPLC-EM: 1,04 min, 494,3 [M+H]⁺, procedimiento 13.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION.

Determinación *in vitro* de la actividad inhibidora de la enzima PI3K en el ensayo no celular

Las proteínas recombinantes humanas PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kγ y PI3Kδ se adquirieron en Millipore Ltd (Billerica, MA). Los compuestos se disolvieron a 0,5 mM en DMSO y se analizaron a distintas concentraciones en cuanto a su actividad contra las PI3K usando el ensayo ADP-Glo™ Kinase (Promega, Madison WI) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Brevemente, las reacciones de la quinasa se realizaron en placas blancas de 384 pocillos (Greiner Bio-One GmbH, Frickenhausen). Cada pocillo se cargó con 0,1 μl de los compuestos de prueba y 2,5 μl de tampón de reacción 2x (Tris 40 mM pH 7,5, EGTA 0,5 mM, Na₃VO₄ 0,5 mM, β-glicerofosfato 5 mM, BSA 0,1 mg/ml, DTT 1 mM), conteniendo los sustratos PI y PS a 50 μM (L-α-fosfatidilinositol sal de sodio y L-α-fosfatidil-L-serina, Sigma-Aldrich, St. Louis MO) y las proteínas recombinantes PI3K (PI3Kγ 0,25 ng/μl, PI3Kδ 1 ng/μl, PI3Kα 0,125 ng/μl, PI3Kβ 1 ng/μl).

Las reacciones se iniciaron añadiendo a cada pocillo 2,5 μl de solución de ATP 2x (concentraciones finales: PI3Kγ ATP 30 μM; PI3Kδ ATP 80 μM; PI3Kα ATP 50 μM; PI3Kβ ATP 100 μM) y se incubó durante 60 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, cada reacción de quinasa se incubó durante 40 minutos con 5 μl de reactivo ADP-Glo™, permitiendo el agotamiento del ATP no consumido. Después, se añadió en cada pocillo el reactivo de detección de quinasa (10 μl) para convertir ADP en ATP, y permitir la medición del ATP recién sintetizado usando una reacción de luciferasa/luciferina. Después de 60 minutos de incubación, la señal de luminiscencia se midió utilizando un lector multimarcador Wallac EnVision® (PerkinElmer, Waltham MA).

El ajuste de curva y el cálculo de la CI₅₀ se llevaron a cabo utilizando un modelo logístico de cuatro parámetros en XLfit (IDBS, Guilford, Reino Unido) para Microsoft Excel (Microsoft, Redmont, WA).

Los resultados se proporcionan en la Tabla 1

Tabla 1: Resultados de la determinación *in vitro* de la actividad inhibidora de la enzima PI3K en el ensayo no celular

Compuesto del Ejemplo N.º	Inhibición de PI3K alfa	Inhibición de PI3K beta	Inhibición de PI3K delta	Inhibición de PI3K gamma
1		+	++	++
2		+	++	+
21			++	++
3		+	++	+
29		+	++	++
30		+	++	++
4		+	++	+
31			++	++
13			++	+
10			+	+

(continuación)

Compuesto del Ejemplo N.º	Inhibición de PI3K alfa	Inhibición de PI3K beta	Inhibición de PI3K delta	Inhibición de PI3K gamma
14			++	+
32			+++	++
5			++	++
22	+	++	+++	++
22a	+	+	+++	+
22b			+	
Int. D2	+	++	+++	++
Int. D 1		+	++	++
6			++	++
33			+++	++
37			++	+
7			++	++
Int. D3	+	+	+++	++
40	++	++	+++	++
41	++	++	+++	++
8			++	++
36		+	++	++
34		+	++	++
9			++	++
35		+	+++	++
42	+		+++	++
16			++	++
23	+	++	+++	+
17			++	+
18		++	++	+
19			++	
25		+	+++	++
20			++	
38		+	++	++
26			++	++
39		+	++	++
28		+	+++	++
43			++	+
29	+	++	+++	++
44	+	++	+++	++
45	+	+	+++	+

(continuación)

Compuesto del Ejemplo N.º	Inhibición de PI3K alfa	Inhibición de PI3K beta	Inhibición de PI3K delta	Inhibición de PI3K gamma
46		++	+++	++
46a	++	++	+++	++
46b	+	++	++	+
47	+	+	++	++
48			+++	++
49a	++	++	+++	++
49b		+	++	+
53			++	+
54			++	++
55			+++	++
56			++	
57			++	++
58			++	++
59	++	++	+++	++
60	++	++	+++	++
62	++	++	+++	++
63	++	++	+++	++
64	++	++	+++	++
65	++	++	+++	++
66	++	++	+++	++
67	++	++	+++	++
67a	++	++	+++	++
67b		++	++	
68	++	++	+++	++
68a			++	
68b	++	++	+++	++
70	+	++	+++	++
71	++	++	+++	++
72	++	++	+++	++
73		++	+++	+
76a			++	
76b	++	++	+++	++
78		+	+++	++
81			++	+
82		+	+++	++
83			++	+

(continuación)

Compuesto del Ejemplo N.º	Inhibición de PI3K alfa	Inhibición de PI3K beta	Inhibición de PI3K delta	Inhibición de PI3K gamma
84			++	++
85			++	++
86			+++	++
87	++		++	++
88		++	++	+
89			+	++
90			++	
91	++	++	+++	++
92	++	++	++	+
93			++	++
94			++	++
95			+	
96			++	
97			+++	+
98			++	
99	++	++	+++	++
100			++	
101			++	
102				++
103	++	++	+++	+
104		+	++	+
105		++	+++	++
108			++	
109			++	++
110	++	++	++	++
111	+		++	++
112		+	++	++
113			++	
117	++	+	+++	++
118	++	+	++	+
119	+	+	++	++
120	++	++	+++	++
121	+	++	++	++
122	++	++	+++	++
123	++	++	++	++
124	+	+	++	+

(continuación)

Compuesto del Ejemplo N.º	Inhibición de PI3K alfa	Inhibición de PI3K beta	Inhibición de PI3K delta	Inhibición de PI3K gamma
125		+	++	+
126			++	++
127			+	
130	++	++	+++	++
131		+	++	+
135	++	++	+++	++
136	+	++	+++	+
137	+	++	+++	++
137a		+	++	
137b	+	++	+++	++
138°			+	
138b	+	+	+++	++
139	+	+	+++	+
140	+	++	+++	+
141	+	++	+++	+
142	+	+	+++	+
143		++	++	+
144	+	++	+++	++
145	++	++	+++	++
146	+	++	+++	++
147	++	++	+++	++
148	+	++	+++	++
149	+	++	+++	+
151	+	++	++	++
152	++	++	+++	++
153	+	++	+++	+
154	+	++	+++	+
155	+	++	++	+
156	+	++	+++	++
157	+	++	+++	++
159		+	++	++
160		++	+++	++
161	+	+	+++	+
162	+		++	++
163			++	+
164	+	++	+++	++

(continuación)

Compuesto del Ejemplo N.º	Inhibición de PI3K alfa	Inhibición de PI3K beta	Inhibición de PI3K delta	Inhibición de PI3K gamma
165	+	++	+++	++
166a			++	
166b	+	++	+++	++
167a	++	++	+++	++
167b	+	++	+++	++
168a	++	++	+++	++
168b		+	++	+
169	+	++	+++	++
169a	+	++	+++	++
169b	+	++		
170	++	++	+++	++
171	++	++	+++	+
172	++	++	++	++
173	++	++	+++	++
174	++	++	++	++
175	++	+++	+++	++
176a	+	+	+++	+
176b		+	++	++

en la que los compuestos se clasifican en términos de potencia con respecto a su actividad inhibidora sobre PI3K-alfa, -beta, -gamma y -delta, de acuerdo con lo siguiente:

+++ : CI50 <10 nM

++ : CI50 en el intervalo de 10-1000 nM

5 + : CI50 > 1000 nM

Determinación *in vitro* de la actividad inhibidora de la enzima PI3K en el ensayo con CMSP

10 Se adquirieron células mononucleares de sangre periférica (CMSP) humanas de Lonza (Basilea, CH), se lavaron y se resuspendieron en medio RPMI 1640 (sin rojo de fenol) complementado con SFB al 10 %, glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml (Life Technologies, Carlsbad CA). Las CMSP se sembraron en placas a una densidad de 10⁵ células/pocillo en placas de 96 pocillos recubiertas con anticuerpo anti CD3 humano 6 µg/ml (Biolegend, San Diego CA).

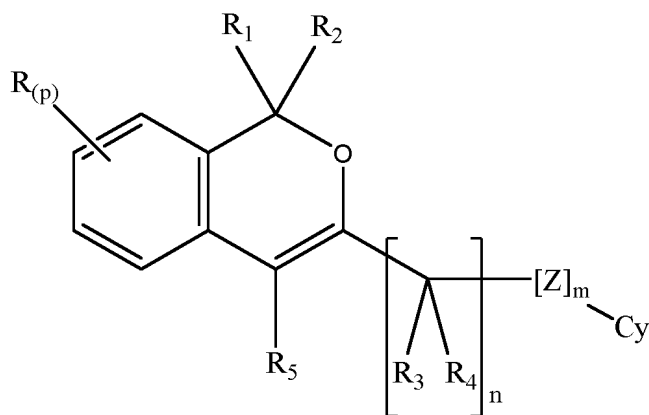
15 Las células se trataron en RPMI (sin rojo de fenol) complementado con SFB al 10 %, con distintas concentraciones de los inhibidores de PI3K (10⁻¹² M-10⁻⁵ M, concentración final de DMSO del 0,2 %), se coestimularon con anticuerpo anti CD28 humano 3 µg/ml (BD Biosciences, San Jose CA) e se incubaron durante 72 horas en una atmósfera de aire al 95 % y CO2 al 5 %, a 37 °C. Las IL-6 e IL-17 humanas se midieron en los sobrenadantes usando kits de ELISA cuantitativos de anticuerpos emparejados (de Life Technologies, Carlsbad CA y R&D Systems, Minneapolis MN, respectivamente) de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Los valores de CI50 se determinaron a partir de curvas de respuesta a la concentración mediante análisis de regresión no lineal utilizando Graph Pad Prism v.6 (Programa informático GraphPad, La Jolla CA).

20 Los compuestos representativos de la invención mostraron una CI50 menor que 1 µM con respecto a la subunidad delta de PI3K.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que:

5 cada R, cuando está presente, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en:

- OR₆;
- SR₆
- S(O)_q-R₈
- NR₁₀R₁₁
- halógeno
- alquilo (C₁-C₆);
- haloalquilo (C₁-C₆);
- cicloalquilo (C₃-C₇);
- cicloalqueno (C₅-C₇);
- alqueno (C₂-C₆);
- alquino (C₂-C₆);
- arilo sustituido o sin sustituir; y
- heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

20 R₃ y R₄, iguales o diferentes, cada vez que aparecen se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en:

- H;
- alquilo (C₁-C₆); y
- haloalquilo (C₁-C₆);

25 R₅ se selecciona entre el grupo que consiste en:

- cicloalquilo (C₃-C₇);
- aril-alquilo (C₁-C₃);
- cicloalqueno (C₅-C₇);
- heterocicloalquilo (C₃-C₆) sustituido o sin sustituir
- arilo sustituido o sin sustituir; y
- heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R₆, se selecciona entre el grupo que consiste en:

- H;
- alquilo (C₁-C₆);
- haloalquilo (C₁-C₆);
- hidroxialquilo (C₁-C₆);
- aminoalquilo (C₁-C₆);
- arilalquilo (C₁-C₆);
- alcanoilo (C₁-C₆);
- arilcarbonilo; y

- aril-alcanoilo (C_2-C_4)

R_8 se selecciona entre el grupo que consiste en

- alquilo (C_1-C_6);
- haloalquilo (C_1-C_6);
- hidroxialquilo (C_1-C_6);
- aminoalquilo (C_1-C_6);
- arilo sustituido o sin sustituir;
- heteroarilo sustituido o sin sustituir; y
- $NR_{12}R_{13}$

R_{10} , R_{11} , R_{12} y R_{13} , iguales o diferentes, se seleccionan independientemente, cada vez que aparecen, entre el grupo que consiste en H, aminoalquilo (C_1-C_6), hidroxialquilo (C_1-C_6) y alquilo (C_1-C_6), o tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, R_{10} y R_{11} o R_{12} y R_{13} pueden formar, un radical heterocíclico de 5 a 6 miembros, en el que al menos un átomo de carbono del anillo adicional en dicho radical heterocíclico puede estar reemplazado por N, NH, S u O o puede portar un grupo sustituyente -oxo, y dicho radical heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido adicionalmente;

Z, cuando está presente, es un átomo o un grupo seleccionado independientemente cada vez entre NH y $NHC(O)$; m es 1;

n es 1 o 2;

p es cero o un número entero que varía de 1 a 3;

q es 1 o 2;

Cy es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 9H-purin-6-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo; 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo; 2-, 4-, 5- o 6-piridinilo; y 2-pirazinilo, pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo, pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-ilo, pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilo, pirido[2,3-d]pirimidin-8-ilo-5-ona, tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilo, tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), CN, $NR_{10}R_{11}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionados entre fenilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-piridinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo y 2-, 4-, 5-tiazolilo;

o, cuando

m es cero;

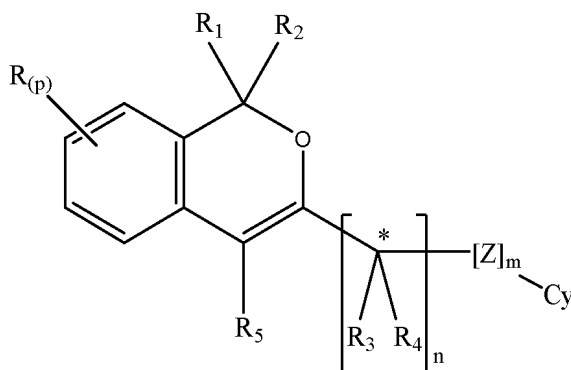
n es 1 o 2;

p es cero o un número entero que varía de 1 a 3;

q es 1 o 2;

entonces Cy es heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en 7H-purin-7-ilo, 9H-purin-9-ilo, 1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-ilo, 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-ilo y pirido[2,3-d]pirimidin-8-ilo-5-ona, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6), CN, $NR_{10}R_{11}$, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido seleccionados entre fenilo, 1H-indazol-4-ilo, 1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-6-ilo, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-piridinilo, pirazol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo y 2-, 4-, 5-tiazolilo; o sus sales farmacéuticamente aceptables.

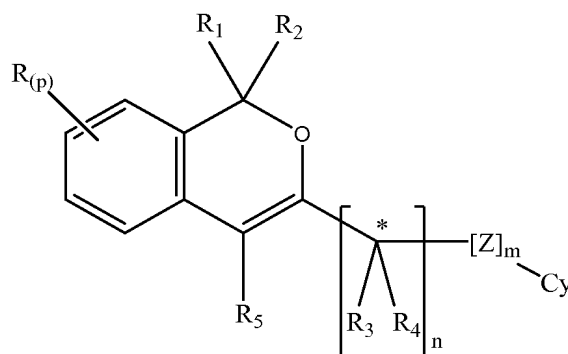
2. Un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1



(IA)

en la que $n = 1$, R_3 tiene el mismo significado que anteriormente excepto por H, R_4 es H y la configuración absoluta del carbono quiral (*) es (R).

3. Un compuesto de fórmula (IA) de acuerdo con la reivindicación 1



(IA)

en la que $n = 1$, R_3 tiene el mismo significado que anteriormente excepto por H, R_4 es H y la configuración absoluta del carbono quiral (*) es (S).

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 presente como una mezcla de diaestereoisómeros.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

- R_1 y R_2 se combinan para formar un grupo oxo (=O);
- R_3 se selecciona entre H y alquilo (C_1-C_6);
- R_4 es H;
- R , R_5 , m , n , p , Z y Cy son como se han definido anteriormente

10 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

- p es 0 o 1;
- R no está presente o se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno y alquilo (C_1-C_6);
- R_1 y R_2 se combinan para formar un grupo oxo (=O);
- R_3 se selecciona entre H, metilo, etilo y propilo;
- R_4 es H;
- R_5 se selecciona entre fenilo; fenilmetilo; 2-, 3- o 4-piridinilo; 5-tiazolilo; 2-, 3-, 4- o 5-tienilo, 1H-pirazol-4-ilo, 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo, ciclohexenilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo, 1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-ilo, 8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, alquilo (C_1-C_6), OR_7 , $-S(O)_q-R_9$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $COOR_{14}$, hidroxialquilo (C_1-C_6), aminoalquilo (C_1-C_6) sustituido o sin sustituir, alcanilo (C_1-C_6), heterocicloalquilo (C_3-C_6) sustituido o sin sustituir, arilalquilo (C_1-C_6), heteroarilalquilo (C_1-C_6), cicloalquil (C_3-C_7)-alquilo (C_1-C_6) y $NR_{10}R_{11}$;
- R_7 y R_{14} , iguales o diferentes, se seleccionan independientemente cada vez que aparecen entre el mismo grupo de sustituyentes que se ha definido anteriormente para R_6 ;
- R_9 se selecciona entre el mismo grupo de sustituyentes que se ha definido anteriormente para R_8 ;
- R_{10} , R_{11} , m , n , c , Z y Cy son como se han definido anteriormente;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

- p es 0;
 - R no está presente;
 - R_1 y R_2 se combinan para formar un grupo oxo (=O);
 - R_3 se selecciona entre H, metilo, etilo y propilo;
 - R_4 es H;
 - R_5 se selecciona entre fenilo; fenilmetilo; 2-, 3- o 4-piridinilo; 5-tiazolilo; 2-, 3-, 4- o 5-tienilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo, opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre flúor, bromo, metilo, metoxi, amino, dimetilamino, 4-morfolinosulfonilo, 4-(2-morfolinoetoxi), 4-morfolinometilo y 4-piperazinometilo; piperidin-1-ilmetilo, 4-metilpiperazin-1-carbonilo, (2-(dimetilamino)etil)-carbonilo, acetilo, fenilmetilo, fenilmetoxi-carbonilo, 4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-ilo, pirrolidin-1-ilmetilo, bis(2-hidroxietil)aminometilo, hidroximetilo, dimetilaminometilo, (dimetilamino)propilo, 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-ilmetilpiperazin-2-ona-1-ilmetilo, ciclopropilmetilo, hidroxicarbonilo, piridin-4-ilmetilo;
 - m , n , Z y Cy son como se han definido anteriormente;
- y sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo, etilo y propilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre aril-alquilo (C₁-C₃); heterocicloalquilo (C₃-C₆ sustituido o sin sustituir; arilo sustituido o sin sustituir y heteroarilo sustituido o sin sustituir;

R, R₁₀, R₁₁, Cy, Z, m, n, p son como se han definido anteriormente;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que:

R₁ y R₂ se combinan para formar un grupo oxo (=O);

R₃ se selecciona entre H, metilo o etilo;

R₄ es H;

R₅ se selecciona entre un arilo que es fenilo; un aril-alquilo (C₁-C₃) que es fenilmetilo; un heteroarilo seleccionado entre 2-, 3- o 4-piridinilo; 5-tiazolilo, 2-, 3-, 4- o 5-tienilo; un heterocicloalquilo (C₃-C₆) seleccionado entre 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilo y 3,6-dihidro-2H-piran-4-ilo y 4-ciclohexenilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre flúor, bromo, metilo, metoxi, dimetilamino, morfolinosulfonilo, morfolinoetoxi, morfolinometilo y piperazinometilo; 4-metilpiperazin-1-carbonilo, 4-(2-hidroxietyl)piperazin-1-il-metilo, piperazin-2-ona-1-il-metilo, piridin-4-il-metilo;

Z, cuando está presente, es un átomo o un grupo seleccionado cada vez independientemente entre NH y NH-C(O); m es 1;

Cy es un heteroarilo seleccionado entre el grupo de 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 9H-purin-6-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d] pirimidin-1-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilo; 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo; y 2-, 4-, 5- o 6-pirimidinilo; 2-pirazinilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Cl, Br, F, I, metilo, trifluorometilo, CN; NH₂; NH-CH₃; N(CH₃)₂; 3-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo; 3-fluoro-5-hidroxifenilo; 1-(3-fluoro-4-hidroxifenilo); 6-, 5-, 4-hidroxipiridin-3-ilo, 6-, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-aminopiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-ilo, 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilo, 5-hidroxi-6-metilpiridin-3-ilo, 6-, 5-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo; 2-(acetamino)-(tiazol-5-ilo), 2-aminopirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-hidroxipirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-hidroxipirazin-2-ilo y 3-fluoro-4-isopropoxifenilo;

o, cuando

m es cero;

entonces Cy es un heteroarilo seleccionado entre el grupo de 7H-purin-7-ilo; 9H-purin-9-ilo; 1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo; y 2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-ilo, que están todos opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre Cl, Br, F, I, metilo, trifluorometilo, CN; NH₂; NH-CH₃; N(CH₃)₂; 3-metil-1H-indazol-5-ilo, 1H-indazol-4-ilo; 3-fluoro-5-hidroxifenilo; 1-(3-fluoro-4-hidroxifenilo); 6-, 5-, 4-hidroxipiridin-3-ilo, 6-, 5-metoxipiridin-3-ilo, 5-aminopiridin-3-ilo, 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-ilo, 6-(metilsulfonil)piridin-3-ilo, 5-hidroxi-6-metilpiridin-3-ilo, 6-, 5-(hidroximetil)piridin-3-ilo, 2-aminotiazol-5-ilo; 2-(acetamino)-(tiazol-5-ilo), 2-aminopirimidin-5-ilo, 2-metoxipirimidin-5-ilo, 2-hidroxipirimidin-5-ilo, pirazin-2-ilo, 6-hidroxipirazin-2-ilo y 3-fluoro-4-isopropoxifenilo;

R, n, p son como se han definido anteriormente;

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre:

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

3-((6-amino-9H-purin-9-il)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(9H-purin-6-iltio)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

3-(9H-purin-6-iltio)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(9H-purin-6-iltio)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(9H-purin-6-iltio)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(9H-purin-6-iltio)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(6-metilpiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-metilpiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona

3-(9H-purin-6-ilamino)metil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona

3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-1H-isocromen-1-ona

- 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)propil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 4-amino-8-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)pirido[2,3-d]pirimidin-5(8H)-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona
 5 3-(9H-purin-6-ilamino)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(9H-purin-6-ilamino)metil)-4-(2-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(9H-purin-6-ilamino)metil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-fluorofenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 10 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(3-metil-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-((4-amino-3-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 15 3-(4-amino-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazo-1-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 20 3-((4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)metil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-yodo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-m-tolil-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 4-amino-6-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etilamino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 25 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 30 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(morfolinometil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 35 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 40 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-ciclohexenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(pirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(piridazin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 45 3-(1-(4-amino-3-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-metoxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-hidroxipirimidin-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo [3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 50 3-(1-(4-amino-3-(2-aminotiazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)tiazol-2-il)acetamida;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 55 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(piridin-4-ilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 60 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(ciclopropilmetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero 1;
 65 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-

- isocromen-1-ona, enantiómero 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(4-metilpiperazin-1-carbonil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-N-(2-(dimetilamino)etil)benzamida;
 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(pirrolidin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((bis(2-hidroxietil)amino)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(hidroximetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 4-((5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-il)metil)piperazin-2-ona;
 ácido 5-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)tiofen-2-carboxílico;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-bencil-1H-isocromen-1-ona;
 4-(1H-pirazol-4-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona
 4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-amino-6-((1-(4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1-oxo-1H-isocromen-3-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 4-fenil-3-(1-(pirrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-fenil-3-(1-(pirido[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-(hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-(hidroximetil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 N-(5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)piridin-3-il)-4-fluorobencenosulfonamida;
 3-(1-(4-amino-3-(5-aminopiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(2-aminopirimidin-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-hidroxipirazin-2-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 clorhidrato de 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(8-metil-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-4-isopropoxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-fluoropiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona; 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-fluorofenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(6-(metilsulfonil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-fluoro-6-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxil-6-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxil-3-pentafluoruro de azufre)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 5-(4-amino-1-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-3-il)nicotinonitrilo;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-aminociclohex-1-en-1-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(trifluorometil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-metil-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-7-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(2,6-diamino-9H-purin-9-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 4-fenil-3-(1-(tieno[2,3-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;
 4-fenil-3-(1-(tieno[3,2-d]pirimidin-4-ilamino)etil)-1H-isocromen-1-ona;

- 2-amino-N-(1-(1-oxo-4-fenil-1H-isocromen-3-il)etil)pirazolo[1,5-a]pirimidin-3-carboxamida;
 3-(1-(4-amino-3-(1H-pirazo1-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(1H-indazol-4-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-amino-1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 5 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(6-amino-9H-purin-9-il)etil)-4-(5-(morfolinometil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(6-metoxipiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-2H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-2-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 10 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(dimetilamino)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2-aminotiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 15 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 4-amino-6-((1-(1-oxo-4-(1H-pirazol-4-il)-1H-isocromen-3-il)etil)amino)pirimidin-5-carbonitrilo;
 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(2-aminopirimidin-5-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 20 3-(1-(9H-purin-6-ilamino)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperazin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(morfolinometil)-1H-isocromen-1-ona;
 25 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 4-(3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1-oxo-1H-isocromen-4-il)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de bencilo;
 30 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(piperazin-1-ilmetil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-((4-metilpiperazin-1-il)metil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 35 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(5-(3-(dimetilamino)propil)tiofen-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 40 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 45 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 50 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(4-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 55 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(3-(piperidin-1-ilmetil)fenil)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 60 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(2,2,6,6-tetrametil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(4-(dimetilamino)butanoil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(2-(dimetilamino)acetil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 65 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-carbonil)-

- 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-isopropilpiperidin-4-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilazetidin-3-carbonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-cloro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-hidroxi-5-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-(ciclopropilmetil)azetidin-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-4-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-2-metilpiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxi-6-(trifluorometil)piridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-metil-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-7-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-cloro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-6-fluoro-4-fenil-1H-isocromen-1-ona;
 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 4-(1-acetil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(tiazol-5-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-bencil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(piridin-2-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(1-metilpiperidin-4-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona;
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-(azetidin-3-il)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-isopropil-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(5-hidroxipiridin-3-il)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-(1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-isocromen-1-ona
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 1
 3-(1-(4-amino-3-(3-fluoro-5-hidroxifenil)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-il)etil)-4-fenil-1H-isocromen-1-ona, enantiómero individual 2, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, ya sea solo o en combinación con uno o más principios activos, en mezcla con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como un medicamento.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno asociado a mecanismos de las enzimas PI3K, en el que dicho trastorno se selecciona del grupo que consiste en enfermedades respiratorias, tos crónica idiopática, variante del asma con tos, tos asociada a tumor torácico o cáncer de pulmón, tos vírica o posvírica, síndrome de tos de las vías respiratorias altas STVRA o tos por rinorrea posterior, o tos asociada a enfermedad por reflujo gastroesofágico ácido, no ácido, bronquitis crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis pulmonar idiopática FPI, cardiopatía congestiva, sarcoidosis o infección, tos ferina, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC y fibrosis pulmonar idiopática; infecciones víricas, infecciones víricas del aparato respiratorio y reagudización vírica de enfermedades respiratorias, asma; infecciones respiratoria no víricas, aspergilosis y leishmaniosis; enfermedades alérgicas, rinitis alérgica y dermatitis atópica; enfermedades autoinmunitarias, artritis reumatoide y esclerosis múltiple; trastornos inflamatorios, enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedades cardiovasculares, trombosis y aterosclerosis; neoplasias malignas hemáticas; enfermedades neurodegenerativas; pancreatitis; insuficiencia multiorgánica; nefropatías; agregación plaquetaria; cáncer; movilidad del esperma; rechazo de trasplantes; rechazo de injertos; lesiones pulmonares; y dolor, dolor asociado con artritis reumatoide o artrosis, dolor de espalda, dolor inflamatorio general, neuralgia posherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático inflamatorio, traumatismo, neuralgia del trigémino y dolor central.

14. Un compuesto para el uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el trastorno asociado a los mecanismos de las enzimas PI3K es asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica EPOC y fibrosis pulmonar idiopática FPI.