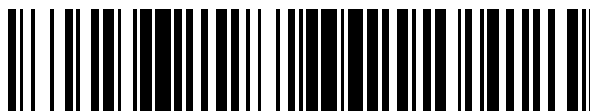


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 768 996**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2015** **PCT/US2015/067831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.07.2016** **WO16109515**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2015** **E 15832772 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2019** **EP 3240791**

54 Título: **Pirrolopirimidinas y pirazolopirimidinas utilizadas como inhibidores de la proteasa específica de ubiquitina 7**

30 Prioridad:

30.12.2014 US 201462098141 P

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

24.06.2020

73 Titular/es:

**FORMA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
500 Arsenal St., Suite 100
Watertown, MA 02472, US**

72 Inventor/es:

**IOANNIDIS, STEPHANOS;
TALBOT, ADAM CHARLES;
FOLLOWS, BRUCE;
BUCKMELTER, ALEXANDRE JOSEPH;
WANG, MINGHUA;
CAMPBELL, ANN-MARIE;
SCHMIDT, DARBY RYE;
GUERIN, DAVID JOSEPH;
CARAVELLA, JUSTIN A.;
DIEBOLD, R. BRUCE;
ERICSSON, ANNA y
LANCIA, DAVID R., JR.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 768 996 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

Pirrollopirimidinas y pirazolopirimidinas utilizadas como inhibidores de la proteasa específica de ubiquitina 7

5 **Aplicaciones eufóricas**

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de y prioridad de la solicitud provisional de Estados Unidos N° 62/098,141, presentada el de diciembre de 30, 2014.

10 **Campo de la invención**

[0002] La presente invención se refiere a inhibidores de la ubiquitina-proteasa específica 7 (USP7) útil en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con las enzimas USP7. Específicamente, la invención se refiere a compuestos y composiciones que inhiben la USP7.

15 **Antecedentes de la invención**

[0003] La ubiquitinación es una modificación postraducciona inicialmente identificada como un componente crucial de la degradación proteasómica en el sistema de proteasoma de ubiquitina (UPS). Cadenas de Ubiquitina (Ub(s)), una proteína altamente conservada de 8,5 kDa, están unidas covalentemente a sustratos para ser degradados en el proteasoma. (Finley D. " Recognition and processing of Ubiquitina-protein conjugates by the proteasome." Annual review of biochemistry 78: 477-513, (2009)) Los mecanismos moleculares por los cuales actúa el UPS también son variados, con diferentes enlaces de cadena de ubiquitinación controlando el recambio proteico, la actividad enzimática, la localización subcelular y las interacciones proteína-proteína de las proteínas de sustrato. (Komander D., et. Al. " The emerging complexity of protein ubiquitination," Biochem. Soc. Trans. 37 (Pt 5): 937-53 (2009)).

[0004] La proteasa 7 específica de ubiquitina (USP7) es una proteasa específica a Ubiquitina (USP) deubiquitinasa de la familia (DUB) que se identificó originalmente como una enzima que interactuaba con proteínas codificadas por virus del virus del herpes simple y más tarde el virus de Epstein-Barr. (Everett RD, Meredith M., Orr A., Cross A, Kathoria M., Parkinson J. "A novel Ubiquitina-specific protease is dynamically associated with the PML nuclear domain and binds to a herpes virus regulatory protein", EMBO J. 16 (7): 1519-30 (1997); Holowaty MN, Zeghouf M., Wu H., et al. " Protein profiling with Epstein-Barr nuclear antigen-1 reveals an interaction with the herpesvirus-associated Ubiquitina-specific protease HAUSP/USP7," J. Biol. Chem. 278 (32): 29987-94 (2003)). Las proteasas específicas de ubiquitina (USP) escinden específicamente el enlace isopeptídico en el extremo carboxi de ubiquitina. A diferencia de otras clases de DUB, que generalmente se cree que regulan la homeostasis de la ubiquitina o que están involucradas en el preprocesamiento de cadenas lineales de ubiquitina, las USP eliminan la ubiquitina de objetivos específicos. Dada esta especificidad de sustrato combinada con las numerosas funciones que tiene la ubiquitinación en la célula, los PSU son reguladores importantes de una multitud de vías, que van desde la prevención de la proteólisis de sustratos ubiquitinados hasta el control de su localización nuclear.

[0005] La USP7 desubiquitina una variedad de dianas celulares involucradas en diferentes procesos relacionados con cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, osteoporosis, artritis, trastornos inflamatorios, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, e infecciones y enfermedades bacterianas.

[0006] P. ej., USP7 se ha demostrado para estabilizar DNMT1, un ADN metiltransferasa que mantienen silenciamiento epigenético, para mantener altos niveles de estado estacionario de Claspin, una proteína implicada en la ataxia telangiectasia y la relacionada con Rad3 fosforilación (ATR) de Chk1, y para regular los niveles de proteína Tip60, una histona acetiltransferasa y un corregulador transcripcional involucrado en la adipogénesis. (Zhanwen du, Song J., Wang Y., et al. " DNMT1 stability is regulated by proteins coordinating deubiquitination and acetylation-driven ubiquitination," Science Signaling 3 (146) (2010); Fastrup H., Bekker-Jensen S., Bartek J., Lukas J., Mail N., Mailand N. " USP7 counteracts SCFbetaTrCP- but not APCdh1-mediated proteolysis of Claspin," The Journal of cell biology 184 (1): 13-9 (2009); Gao Y., Koppen A., Rakhsh M., et al. " Early adipogenesis is regulated through USP7-mediated deubiquitination of the histone acetyltransferase TIP60," Nature Communications 4: 2656 (2013).

[0007] Además de regular la estabilidad de la proteína de dianas poli-ubiquitinadas, USP7 también actúa para controlar la localización subcelular de proteínas. Se ha demostrado que la mono ubiquitinación de PTEN efectúa su partición citoplasmática/nuclear, donde la localización nuclear de PTEN es importante para su actividad de supresión tumoral. (Trotman LC, Wang X., Alimonti A., et al. "Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression," Cell 128 (1): 141-56 (2007); Song MS, Salmena L., Carracedo A., et al. " The deubiquitinylation and localization of PTEN are regulated by a HAUSP-PML network," Nature 455 (7214): 813-7 (2008)) USP7 también se ha demostrado que se une y desubiquitina FOXO4, un miembro de la subfamilia FOXO de factores de transcripción participa en una variedad de procesos celulares que incluyen el metabolismo, la apoptosis de regulación del ciclo celular y la respuesta al estrés oxidativo, disminuyendo su localización nuclear y su actividad transcripcional. (van

der Horst A., van der Horst O., de Vries-Smits AMM., et al. "FOXO4 transcriptional activity is regulated by monoubiquitination and USP7/HAUSP," Nat. Cell Biol. 8 (10): 1064-73 (2006)).

[0008] Dianas celulares de USP7 también incluyen el supresor de tumores p53 y su principal ligasa E3, MDM2, la estabilización de p53 a través de la degradación de MDM2. (Li M., Chen D., Shiloh A., et al. "Deubiquitination of p53 by HAUSP is an important pathway for p53 stabilization," Nature 416 (6881): 648-53 (2002); Li M., Brooks CL, Kon N., Gu W. "A dynamic role of HAUSP in the p53-Mdm2 pathway," Mol. Cell. 13 (6): 879-86 (2004)). Los estudios estructurales también han demostrado que la proteína EBNA1 codificada por el virus de Epstein-Barr interactúa en la misma superficie de unión que USP7 en p53, evitando la actividad celular endógena de USP7 mientras recluta a USP7 a promotores virales para activar el gen viral latente expresión. (Saridakis V., et al. "Structure of the p53 binding domain of HAUSP/USP7 bound to Epstein-Barr nuclear antigen 1 implications for EBV-mediated immortalization," Mol. Cell. 18 (1): 25-36 (2005); Sarkari F., Sanchez-Alcaraz T., Wang S., Holowaty MN, Sheng Y., Frappier L. "EBNA1-mediated recruitment of a histone H2B deubiquitylating complex to the Epstein-Barr virus latent origin of DNA replication," PLoS pathogens 5 (10) (2009); Sheng Y., et al. "Molecular recognition of p53 and MDM2 by USP7/HAUSP," Nat. Struct. Mol. Biol. 13 (3): 285-91 (2006)) del mismo modo, el producto génico de TSPYL5, un gen frecuentemente amplificado en cáncer de mama y asociado con un mal resultado clínico, altera el estado de ubiquitinación de p53 a través de su interacción con USP7. (Epping MT, et al. "TSPYL5 suppresses p53 levels and function by physical interaction with USP7," Nat. Cell Biol. 13 (1): 102-8 (2011)).

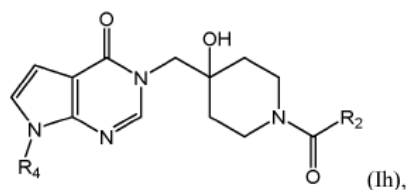
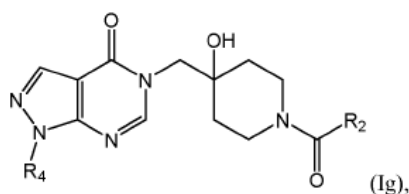
[0009] El documento EP2565186 describe compuestos se dice que es útil como inhibidores selectivos y reversibles de proteasas específicas de ubiquitina, particularmente USP7, para tratar, p. ej., cáncer, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inflamatorios e infecciones virales.

[0010] La inhibición de USP7 con inhibidores de molécula pequeña, por lo tanto, tiene el potencial de ser un tratamiento para cánceres y otros trastornos. Por esta razón, sigue habiendo una necesidad considerable de nuevos y potentes inhibidores de molécula pequeña de USP7.

Sumario de la invención

[0011] En un primer aspecto, la invención se refiere a compuestos y composiciones como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

[0012] La invención se refiere a compuestos de Fórmula (Ig) o (Ih):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;
 R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alquilenio-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₂;
 cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquilenio-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-arilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquilenio-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃, SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquilenio, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más

R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃ SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-(C₃-C₈) cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅, -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, oxo, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, o -OH;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2; y

cada q es 0, 1 o 2;

en donde

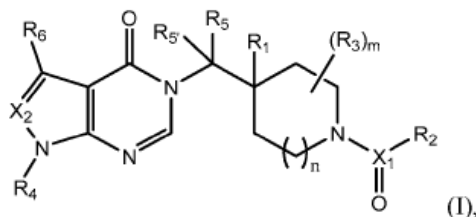
arilo es fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenilenilo, fenanrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo o tetrahidrobencanilenilo;

heteroarilo es un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos del anillo restantes C, en donde cuando un grupo heteroarilo contiene dos anillos fusionados, los anillos fusionados pueden ser opcionalmente un anillo saturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente insaturado;

heterociclilo incluye oxetanilo, azetidinil, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinil, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo y homotropinilo; y

espiroheterociclilo es un espirociclo en donde al menos uno de los anillos es un heterociclo.

[0013] Un aspecto de la divulgación se refiere a compuestos de Fórmula (I):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos, en donde:

X^1 es C, S, o S(O);

X^2 es CR₇ o N;

R₁ es H, D, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁-C₄) alquilo, -N((C₁-C₄) alquilo)₂, o F;

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

cada R₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -CN, -OH, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇, -OC(O)OR₁₇, -OC(O)NR₁₇R₁₈, -NR₁₇R₁₈, -NR₁₇C(O)R₁₈, -NR₁₇C(O)OR₁₈, -C(O)NR₁₇R₁₈, -NR₁₇C(O)NR₁₇R₁₈, -S(O)_qNR₁₇R₁₈, -S(O)_qR₁₇R₁₈, -NR₁₇S(O)_qR₁₇R₁₈, o halógeno, donde el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -OH o -CNH₂;

o dos R₃ juntos cuando en carbonos adyacentes forman un (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉; o dos R₃ juntos forman un (C₃-C₈) espirocicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉;

o dos R₃ juntos forman un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉;

o dos R₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉;

o dos R₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉;

R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃ o heterociclilo, en donde arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo son opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₂;

R₅ y R_{5'} son, independientemente, H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o halógeno;

o R₅ y R_{5'} juntos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, (C₁-C₆) alquilo, -OH, -CH₂OH, -(C₀-C₂)-alqueno-O(C₁-C₆) alquilo, o -(C₀-C₂)-alqueno-NR₁₇R₁₈;

R₆ es independientemente H, D, halógeno, -CN, -NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, o -OH cuando X^2 es N;

R₇ es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, haloalcoxi (C₁-C₆), halógeno, arilo, heteroarilo, -CN o -CNR₁₀R₁₁, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alqueno-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alqueno-arilo, -(C₀-C₄)-alqueno-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alqueno-O-arilo, -(C₀-C₄)-alqueno-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alqueno-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -W₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₀-C₃) alquilenilo-arilo, -(C₀-C₄) alquilenilo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilenilo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilenilo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q alquilo (C₁-C₃), -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ u -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)₄R₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₄) alquilenilo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilenilo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilenilo-arilo, -(C₀-C₄) alquilenilo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilenilo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

cada R₁₇ y R₁₈ es en cada caso independientemente H o (C₁-C₆) alquilo;

R₁₉ es independientemente en cada aparición H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, halógeno, -CN, o -CNR₁₇R₁₈;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1 o 2; y

cada q es 0, 1, o 2.

[0014] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP7. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP7 una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] Otro aspecto de la descripción está dirigida a un método de inhibición de USP7. El método implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0016] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0017] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0018] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar una infección viral o enfermedad. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0019] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco farmacéuticamente aceptable, estereoisómero o tautómero del mismo.

[0020] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para inducir la detención del ciclo celular, la apoptosis en las células tumorales y/o mejorar la inmunidad de células T específicas de tumor. El método comprende poner en contacto las células con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0021] Otro aspecto de la descripción está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero, o tautómero del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[0022] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con inhibición de USP7.

[0023] Otro aspecto de la presente descripción se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente sal, hidrato, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero del mismo, en el tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de USP7.

[0024] La presente descripción proporciona además métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP7 incluyendo, cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, diabetes, hueso y enfermedades de las articulaciones, osteoporosis, trastornos inflamatorios de la artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, infecciosidad y/o latencia viral, e infecciones y enfermedades bacterianas, que comprende administrar a un paciente que padece al menos una de dichas enfermedades o trastornos un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato farmacéuticamente aceptable, solvato, profármaco, estereoisómero o tautómero del mismo.

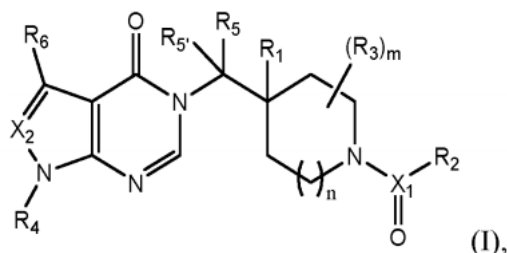
[0025] La presente invención proporciona inhibidores de USP7 que son agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades tales como el cáncer y la metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, diabetes, enfermedades óseas y de las articulaciones, osteoporosis, trastornos inflamatorios de la artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, infecciosidad y/o latencia viral, e infecciones y enfermedades bacterianas.

[0026] La presente invención proporciona adicionalmente compuestos y composiciones con un perfil de eficacia y seguridad mejorado relativo a los inhibidores de USP7 conocidos. La presente descripción también proporciona agentes con nuevos mecanismos de acción hacia las enzimas USP7 en el tratamiento de diversos tipos de enfermedades, incluyendo cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, diabetes, enfermedades óseas y articulares, osteoporosis, trastornos inflamatorios de artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, infecciosidad y/o latencia viral, e infecciones y enfermedades bacterianas. Finalmente, la presente invención proporciona a la comunidad médica una nueva estrategia farmacológica para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con las enzimas USP7.

Descripción detallada de la invención

[0027] La presente invención se refiere a compuestos y composiciones que son capaces de inhibir la actividad USP7. La descripción presenta métodos para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno en donde USP7 desempeña un papel administrando a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de Fórmula (I), o una sal, hidrato, solvato farmacéuticamente aceptable, estereoisómero prod o tautómero del mismo. Los métodos de la presente divulgación pueden usarse en el tratamiento de una variedad de enfermedades y trastornos dependientes de USP7 inhibiendo la actividad de las enzimas USP7. La inhibición de USP7 proporciona un enfoque novedoso para el tratamiento, prevención o mejora de enfermedades que incluyen, entre otras, cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, osteoporosis, trastornos inflamatorios de artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales e infecciones y enfermedades bacterianas.

[0028] En un aspecto de la descripción, los compuestos de Fórmula (I) se describen:



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, en donde m, n, X₁, X₂, R₁-R₅, R_{5'} y R₆ son como se describen aquí anteriormente.

[0029] Los detalles de la invención se exponen en la descripción adjunta a continuación. Aunque pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica o prueba de la presente divulgación, ahora se describen métodos y materiales ilustrativos. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción y de las reivindicaciones. En la especificación y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en este documento tienen el mismo significado que el entendido comúnmente por un experto en la materia a la que pertenece esta invención.

Definiciones

[0030] Los artículos "un" y "una" se utilizan en esta descripción para referirse a uno o más de uno (es decir, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

[0031] El término "y/o" se utiliza en esta descripción para significar ya sea "y" o "o" a menos que indique lo contrario.

[0032] El término "opcionalmente sustituido" se entiende que significa que un resto químico dado (p. ej., un grupo alquilo) puede (pero no está obligado a) estar unido otros sustituyentes (p. ej., heteroátomos). Por ejemplo, un grupo alquilo que está opcionalmente sustituido puede ser una cadena de alquilo completamente saturada (es decir, un hidrocarburo puro). Alternativamente, el mismo grupo alquilo opcionalmente sustituido puede tener sustituyentes diferentes de hidrógeno. Por ejemplo, puede, en cualquier punto a lo largo de la cadena, estar unido a un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo o cualquier otro sustituyente descrito aquí. Así, el término "opcionalmente sustituido" significa que un resto químico dado tiene el potencial de contener otros grupos funcionales, pero no necesariamente tiene ningún grupo funcional adicional. Los sustituyentes adecuados utilizados en la sustitución opcional de los grupos descritos incluyen, sin limitación, halógeno, oxo, -OH, -CN, -COOH, -CH₂CN, -O-(C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alquilo, C₁-C₆ alcoxi, C₁-C₆ haloalquilo, C₁-C₆ haloalcoxi, -O-(C₂-C₆) alquenoilo, -O-(C₂-C₆) alquinoilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -OC(O)O (C₁-C₆) alquilo, -NH₂, -NH((C₁-C₆) alquilo), -N((C₁-C₆) alquilo)₂, -NHC(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NH(C₁-C₆) alquilo, -S(O)₂ (C₁-C₆) alquilo, -S(O)NH(C₁-C₆) alquilo, y S(O)N((C₁-C₆) alquilo)₂. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. "Opcionalmente sustituido" como se usa en el presente documento también se refiere a sustituido o no sustituido cuyo significado se describe a continuación.

[0033] Tal como se utiliza aquí, el término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado porta uno o más adecuados sustituyentes en los que los sustituyentes pueden conectar al grupo o resto especificado en una o más posiciones. Por ejemplo, un arilo sustituido con un cicloalquilo puede indicar que el cicloalquilo se conecta a un átomo del arilo con un enlace o fusionándose con el arilo y compartiendo dos o más átomos comunes.

[0034] Como se usa en este documento, el término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes.

[0035] A menos que de otra manera específicamente definido, el término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburo cíclicos, aromáticos que tienen 1 a 3 anillos aromáticos, incluyendo grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contiene dos anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un único punto (p. ej., bifenilo) o fusionarse (p. ej., naftilo). El grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, p. ej., 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no se limitan a, -H, -halógeno, -O-(C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alquilo, -O-(C₂-C₆) alquenoilo, -O-(C₂-C₆) alquinoilo, (C₂-C₆) alquenoilo, (C₂-C₆) alquinoilo, -OH, -OP(O)(OH)₂, -OC(O)(C₁-C₆) alquilo, -C(O)(C₁-C₆) alquilo, -OC(O)O (C₁-C₆) alquilo, NH₂, NH((C₁-C₆) alquilo), N ((C₁-C₆) alquilo)₂, -S(O)₂-(C₁-C₆) alquilo, -S(O)NH(C₁-C₆) alquilo y S(O)N((C₁-C₆) alquilo)₂. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Además, cuando contiene dos anillos fusionados, los grupos arilo definidos aquí pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Los sistemas de anillo ejemplares de estos grupos arilo

incluyen, pero no se limitan a, fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenilenilo, fenanrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo, tetrahidrobenzoanilenilo y similares.

[0036] A menos que de otra manera específicamente definido, "heteroarilo" significa un radical monovalente aromático monocíclico radical de 5 a 24 átomos de anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos de anillo seleccionados de N, O, o S, el resto de átomos del anillo son C. Heteroarilo como se define aquí también significa un grupo heteroaromático bicíclico en donde el heteroátomo se selecciona de N, O o S. El radical aromático está opcionalmente sustituido independientemente con uno o más sustituyentes descritos en este documento. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, indolilo, tiofeno-2-ilo, quinolilo, benzopiranilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, indazol, benzimidazolilo, tieno[3,2-b]tiofeno, triazolilo, triazinilo, imidazo[1,2-b]pirazolilo, furo[2,3-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, indazolilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, pirazolo[3,4-c]piridinilo, tieno[3,2-c]piridinilo, tieno[2,3-c]piridinilo, tieno[2,3-b]piridinilo, benzotiazolilo, indolilo, indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofuranilo, benzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, dihidrobenzoxanilo, quinolinilo, isoquinolinilo, 1,6-naftiridinilo, benzo[de]isoquinolinilo, pirido[4,3-b][1,6]naftiridinilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, quinazolinilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-a]piridinilo, isoindolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[3,4-b]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, imidazo[5,4-b]piridinilo, pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, tetrahidro pirrolo[1,2-a]pirimidinilo, 3,4-dihidro-2H-1 λ ²-pirrolo[2,1-b]pirimidina, dibenzo[b,d]tiofeno, piridina-2-ona, furo[3,2-c]piridinilo, furo[2,3-c]piridinilo, 1H-pirido[3,4-b][1,4]tiazinilo, benzo[oxazolilo, benzoisoxazolilo, furo[2,3-b]piridinilo, benzotiofenilo, 1,5-naftiridinilo, furo[3,2-b]piridina, [1,2,4]triazolo[1,5-a]piridinilo, benzo[1,2,3]triazolilo, imidazo[1,2-a]pirimidinilo, [1,2,4]triazolo[4,3-b]piridazinilo, benzo[c][1,2,5]tiadiazolilo, benzo[c][1,2,5]oxadiazolilo, 1,3-dihidro-2H-benzo[d]imidazol-2-ona, 3,4-dihidro-2H-pirazolo[1,5-b][1,2]oxazinilo, 4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]piridinilo, tiazolo[5,4-d]tiazolilo, imidazo[2,1-b][1,3,4]tiadiazolilo, tieno[2,3-b]pirrolilo, 3H-indolilo y derivados de los mismos. Además, cuando contiene dos anillos fusionados, los grupos heteroarilo definidos en la presente memoria pueden tener un anillo insaturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente saturado. Sistemas de anillos ejemplares de estos grupos heteroarilo incluyen indolinilo, indolinonilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzofurano, cromanilo, tiocromanilo, tetrahidroquinolinilo, dihidrobenzotiazina, 3,4-dihidro-1H-isoquinolinilo, 2,3-dihidrobenzofurano, indolinilo, indolilo, y dihidrobenzoxanilo.

[0037] Halógeno o "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

[0038] Alquilo se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene 1-12 átomos de carbono. Ejemplos de un grupo (C₁-C₆) alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, isopropilo, isobutilo, secbutilo, *terc*-butilo, isopentilo, neopentilo, y isohexilo.

[0039] "Alcoxi" se refiere a un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada saturado que contiene 1-12 átomos de carbono que contienen un "O" terminal en la cadena, es decir, -O(alquilo). Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitación, grupos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, t-butoxi o pentoxi.

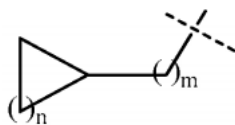
[0040] "Alquenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquenilo" contiene al menos un doble enlace en la cadena. El doble enlace de un grupo alquenilo puede ser no conjugado o conjugado con otro grupo insaturado. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, *N*-butenilo, iso-butenilo, pentenilo o hexenilo. Un grupo alquenilo puede estar no sustituido o sustituido. Alqueno, como se define aquí, puede ser lineal o ramificado.

[0041] "Alquinilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo insaturado lineal o ramificado que contiene 2-12 átomos de carbono. El grupo "alquinilo" contiene al menos un triple enlace en la cadena. Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etinilo, propargilo, nbutinilo, iso-butinilo, pentinilo o hexinilo. Un grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido.

[0042] El término "alquilenilo" o "alquilenilo" se refiere a un radical divalente radical alquilo. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados anteriormente puede ser un alquilenilo por abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. Como se define aquí, alquilenilo puede ser también un C₁-C₆ alquilenilo. Un alquilenilo puede ser, además, un C₁-C₄ alquilenilo. Los grupos alquilenilo típicos incluyen, pero no se limitan a, -CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-, y similares.

[0043] "Cicloalquilo" significa anillos de carbono monocíclicos saturados que contienen 3-18 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2,2,2]octanilo o biciclo[2,2,2]octenilo.

[0044] "Cicloalquilalquilo" significa anillos de carbono monocíclicos que contienen 3-24 átomos de carbono sustituidos además saturados con grupos (C₁-C₆) alquilo. En general, los grupos cicloalquilalquilo descritos en la presente memoria muestran la siguiente fórmula



donde m es un número entero de 1 a 6 y n es un número entero de 1 a 16. El anillo o carbociclo de cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, por ejemplo, 1 a 5 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, sin limitaciones, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptanilo, ciclooctanilo, norboranilo, norborenilo, biciclo[2,2,2]octanilo, biciclo[2,2,2]octenilo, decahidronaftalenilo, octahidro-ciclohilo-indenpentenilo, ciclohexenilo, ciclohexa-1,4-dienilo, ciclohexa-1,3-dienilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo, octahidropentalenilo, 3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-indenilo, 1,2,3,3a-tetrahidropentalenilo, biciclo[3,1,0]hexanilo, biciclo[2,1,0]pentanilo, espiro[3,3]heptanilo, biciclo[2,2,1]heptanilo, biciclo[2,2,1]hept-2-enilo, biciclo[2,2,2]octanilo, 6-metilbiciclo[3,1,1]heptanilo, 2,6,6-trimetilbiciclo[3,1,1]heptanilo y derivados de los mismos.

[0045] Anillos monocíclicos "heterocíclico" o "heterocicloalquilo" que contienen carbono y heteroátomos tomados de oxígeno, nitrógeno o azufre y en donde no hay electrones π deslocalizados (aromaticidad) compartidos entre el carbono del anillo o heteroátomos. La estructura del anillo heterocicloalquilo puede estar sustituida con uno o más sustituyentes. Los sustituyentes pueden estar ellos mismos opcionalmente sustituidos. Los ejemplos de anillos heterocíclico incluyen, pero no se limitan a oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropirano, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo, y homotropanilo.

[0046] El término "hidroxialquilo" significa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, donde el grupo alquilo está sustituido con uno o más grupos OH. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo incluyen HO-CH₂-, HO-CH₂-CH₂- y CH₃-CH(OH)-.

[0047] El término "haloalquilo" tal como se utiliza aquí se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, que es uno o más halógenos sustituidos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, triclorometilo, etc.

[0048] El término "haloalcoxi", como se usa aquí se refiere a un grupo alcoxi, como se define aquí, que es uno o más halógenos sustituidos. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi, difluorometoxi, pentafluoroetoxi, triclorometoxi, etc.

[0049] El término "ciano", como se usa en este documento significa un sustituyente que tiene un átomo de carbono unido a un átomo de nitrógeno por un triple enlace, es decir, C≡N.

[0050] El término "amina" como se usa aquí se refiere a aminas primaria (R-NH₂, R ≠ H, secundario (R₂-NH, R₂ ≠ H) y terciaria (R₃-N, R ≠ H). Una amina sustituida pretende significar una amina donde al menos uno de los átomos de hidrógeno ha sido reemplazado por el sustituyente.

[0051] El término "amino" como se usa en este documento significa un sustituyente que contiene al menos un átomo de nitrógeno. Específicamente, NH₂, -NH(alquilo) o alquilamino, -N(alquilo)₂ o dialquilamino, amida-, carbamida-, urea, y sustituyentes de sulfamida se incluyen en el término "amino".

[0052] El término "dialquilamino", como se usa en el presente documento se refiere a un grupo amino o NH₂ donde ambos hidrógenos han sido sustituidos con grupos alquilo, como se define aquí anteriormente, es decir, -N(alquilo)₂. Los grupos alquilo en el grupo amino pueden ser grupos alquilo iguales o diferentes. Ejemplos de grupos alquilamino incluyen, pero no están limitados a, dimetilamino (es decir, -N(CH₃)₂), dietilamino, dipropilamino, diiso-propilamino, di-n-butilamino, di-sec-butilamino, di-terc-butilamino, metilo(etilo)amino, metilo(butilamino), etc.

[0053] "Espirocicloalquilo" o "espirocíclico" significa sistemas de anillos bicíclicos carbogénicos con ambos anillos conectados a través de un solo átomo. El anillo puede ser diferente en tamaño y naturaleza, o idéntico en tamaño y naturaleza. Los ejemplos incluyen espiropentano, espirohexano, espiroheptano, espirooctano, espirononano o espirodecano. Uno o ambos anillos en un espirociclo pueden fusionarse a otro anillo carbocíclico, heterocíclico, aromático o heteroaromático. Uno o más de los átomos de carbono en el espirociclo pueden estar sustituidos con un heteroátomo (por ejemplo, O, N, S o P). Un espirocicloalquilo (C₃-C₁₂) es un espirociclo que contiene entre 3 y 12 átomos de carbono. Uno o más de los átomos de carbono pueden estar sustituidos con un heteroátomo.

[0054] El término "espiroheterocicloalquilo" o "espiro-heterocíclico" se entiende que significa un espirociclo en donde al menos uno de los anillos es un heterociclo (p. ej., al menos uno de los anillos es furanilo, morfolinilo, o piperadinilo).

[0055] El término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto y disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención pueden no interferir con la actividad biológica del soluto. Los

ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, MeOH, EtOH y AcOH. Los solvatos en los que el agua es la molécula disolvente se denominan típicamente hidratos. Los hidratos incluyen composiciones que contienen cantidades estequiométricas de agua, así como composiciones que contienen cantidades variables de agua.

[0056] El término "isómero" se refiere a compuestos que tienen la misma composición y peso molecular pero difieren en las propiedades físicas y/o químicas. La diferencia estructural puede estar en la constitución (isómeros geométricos) o en la capacidad de rotar el plano de luz polarizada (estereoisómeros). Con respecto a los estereoisómeros, los compuestos de Fórmula (I) pueden tener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden aparecer como racematos, mezclas racémicas y como enantiómeros o diastereómeros individuales.

[0057] La invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto reivindicado y un vehículo farmacéuticamente aceptable. "Sales farmacéuticamente aceptables" representativas incluyen, por ejemplo, sales solubles en agua e insolubles en agua, tales como el acetato, amsonato (4,4-diaminoestilbena-2,2-disulfonato), bencenosulfonato, benzonato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, butirato, calcio, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, clavulariado, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumerato, fiunarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexafluorofosfato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, magnesio, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio *N*-metilglucamina, nafato de 2-hidroxi, oleato, oxalato, palmitato, pamoato (1,1-metano-bis-2-hidroxi-3-naftoato, einbonato), pantotenato, fosfato/difosfato, picrato, poligalacturonato, propionato, p-toluenosulfonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, sulfosalicilato, suramato, tanato, tartrato, teocato, tosilato, trietoduro y valerato.

[0058] Un "paciente" o "sujeto" es un mamífero, p. ej., un ser humano, ratón, rata, cobaya, perro, gato, caballo, vaca, cerdo, o primate no humano, tal como un mono, chimpancé, babuino o rhesus.

[0059] Una "cantidad eficaz" cuando se utiliza en conexión con un compuesto es una cantidad eficaz para tratar o prevenir una enfermedad en un sujeto como se describe aquí.

[0060] El término "vehículo", como se usa en esta descripción, abarca los portadores, excipientes y diluyentes y significa un material, composición o vehículo, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en transportar un agente farmacéutico de un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo de un sujeto.

[0061] El término "tratar" con respecto a un sujeto, se refiere a la mejora de al menos un síntoma del trastorno del sujeto. El tratamiento incluye curar, mejorar o al menos mejorar parcialmente el trastorno.

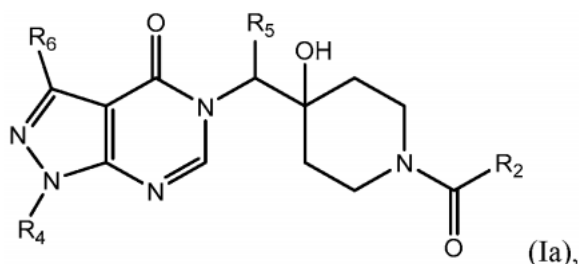
[0062] El término "trastorno" se utiliza en esta descripción para significar, y se usa de forma intercambiable con los términos enfermedad, condición o afección, a menos que se indique lo contrario.

[0063] El término "administrar", "administración" o "administrado" tal como se utiliza en esta descripción se refiere a ya sea directamente la administración de un compuesto descrito o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito o una composición a un sujeto, o la administración de un derivado de profármaco o análogo del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o composición para el sujeto, que puede formar una cantidad equivalente de compuesto activo dentro del cuerpo del sujeto.

[0064] El término "profármaco", tal como se utiliza en esta descripción, significa un compuesto que es convertible in vivo por medios metabólicos (p. ej., por hidrólisis) en un compuesto dado a conocer.

[0065] La presente invención se refiere a compuestos o sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, o tautómeros de los mismos, capaces de inhibir USP7, que son útiles para el tratamiento de enfermedades y trastornos asociados con la modulación de una enzima USP7. La invención se refiere además a compuestos, o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, que son útiles para inhibir la USP7.

[0066] En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ia):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, en donde:

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alquileo-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂;

R₅ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o halógeno; o

R₆ es independientemente H, D, halógeno, -CN, -NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, o -OH;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquileo-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquileo-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquileo-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -W₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquileo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄R₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-

C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)₄R₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅, -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁, -NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

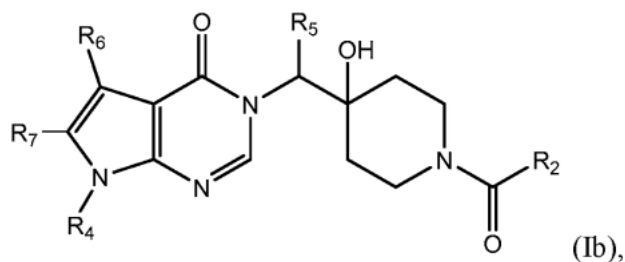
o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

cada R₁₇ y R₁₈ es independientemente en cada aparición H o (C₁-C₆) alquilo;

p es 0, 1 o 2; y

cada q es 0, 1, o 2.

[0067] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ib):



y sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros y tautómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde:

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂;

R₅ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o halógeno; o

R₆ es independientemente H, D, halógeno, -CN, -NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, o -OH cuando X² es N;

R₇ es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, haloalcoxi (C₁-C₆), halógeno, arilo, heteroarilo, -CN o -CNR₁₀R₁₁, en donde arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₀;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alqueno-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alqueno-arilo, -(C₀-C₄)-alqueno-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alqueno-O-arilo, -(C₀-C₄)-alqueno-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alqueno-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -W₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alqueno, arilo,

heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ se selecciona independientemente en cada caso de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN u -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄ o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH; o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

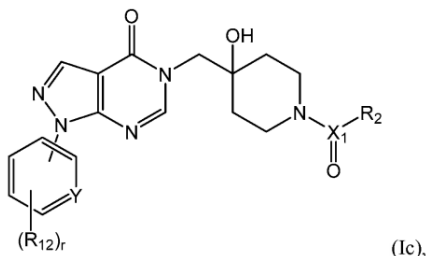
o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

cada R₁₇ y R₁₈ es en cada caso independientemente H o (C₁-C₆) alquilo;

p es 0, 1 o 2; y

cada q es 0, 1, o 2.

[0068] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ic):



y sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos farmacéuticamente, en donde:

X₁ es C, S, o S(O);

Y es CH o N;

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquileo-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquileo-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquileo-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquileo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquileo, (C₂-C₆) alquileo, -(C₀-C₃) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquileo, alquileo, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄R₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R_{13} es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅, -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R_{13} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ; o dos R_{13} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ; o dos R_{13} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

cada R_{14} y R_{15} son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₄) alquilen-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilen-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilen-arilo, -(C₀-C₄) alquilen-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquinilo, alquilen, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{16} ;

o R_{14} y R_{15} juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

cada R_{16} es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁, -NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

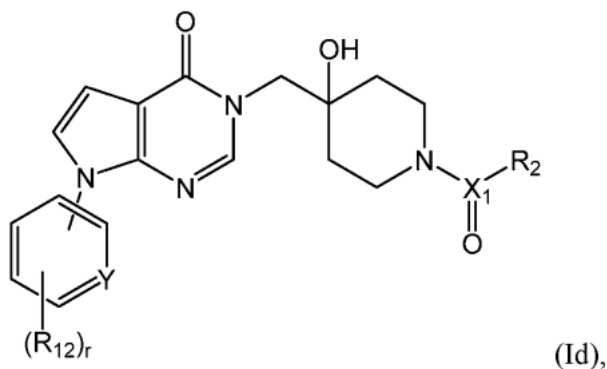
o dos R_{16} juntos cuando en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

cada q es 0, 1 o 2; y

r es 1, 2, 3, 4, o 5.

[0069] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Id):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, en donde:

X_1 es C, S, o S(O);

Y es CH o N;

R_2 es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 ;

cada R_8 es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃) alquilen-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄) alquilen-arilo, -(C₀-C₄) alquilen-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilen-O-arilo, -(C₀-C₄) alquilen-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃) alquilen-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquilen, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_9 ;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q alquilo (C₁-C₃), -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆; o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆; o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆; o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

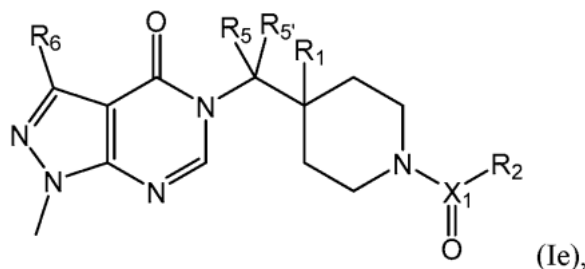
o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

cada q es 0, 1 o 2; y

r es 1, 2, 3, 4, o 5.

[0070] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ie):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos, en los que:

X₁ es C, S o S(O);

R₁ es H, D, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁-C₄) alquilo, -N((C₁-C₄) alquilo)₂, o F;

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

R₅ y R_{5'} son, independientemente, H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o halógeno;

o R₅ y R_{5'} juntos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo (C₃-C₆) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, -CN, (C₁-C₆) alquilo, -OH, -CH₂OH, -(C₀-C₂)-alquilo-O(C₁-C₆) alquilo, o-(C₀-C₂)-alquilo-NR₁₇R₁₈;

R₆ es independientemente H, D, halógeno, -CN, -NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, o -OH cuando X₂ es N;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquilo-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquilo-arilo, -(C₀-C₄)-alquilo-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquilo-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquilo-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquilo-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alquilo-arilo, -(C₀-C₄) alquilo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilo-

heterociclilo, $-(C_0-C_4)$ alquileo-heteroarilo, o $-CN$, en donde alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, arilo, $-S(O)_q(C_1-C_3)$ alquilo, $-S(O)_qNR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}C(O)R_{15}$ halógeno, $-OH$ o $-CN$;

o R_{10} y R_{11} juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, $-C(O)(C_1-C_3)$ alquilo o $-CNR_{14}NR_{15}$;

cada R_{14} y R_{15} son independientemente en cada caso seleccionado de H , (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueniilo, (C_2-C_6) alquinilo, $-(C_1-C_4)$ alquileo- (C_3-C_8) cicloalquilo, $-(C_0-C_4)$ alquileo-heterociclilo, $-(C_0-C_4)$ alquileo-arilo, $-(C_0-C_4)$ alquileo-heteroarilo, o $-CN$, en donde alquilo, alqueniilo, alquinilo, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{16} ;

o R_{14} y R_{15} juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

cada R_{16} es independientemente en cada caso seleccionado de D , (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueniilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalcoxi, $-C(O)(C_1-C_3)$ alquilo, $-NHC(O)(C_1-C_4)$ alquilo, $-CN$, $-CH_2CN$, $-CR_{10}R_{11}$ $NR_{10}R_{11}$, oxo, $-NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_q(C_1-C_6)$ alquilo, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, o $-OH$;

o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

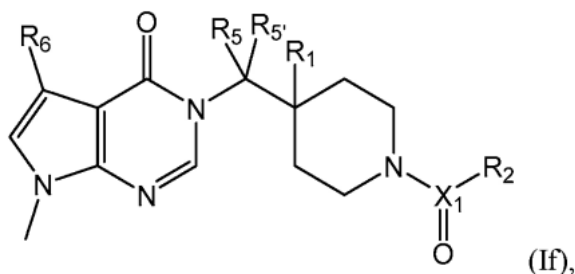
o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

cada R_{17} y R_{18} es en cada caso independientemente H o (C_1-C_6) alquilo;

p es 0, 1 o 2;

y cada q es 0, 1, o 2.

[0071] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (If):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, en donde:

X_1 es C , S , o $S(O)$;

R_1 es H , D , $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ alquilo, $-N((C_1-C_4)$ alquilo) $_2$, o F ;

R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$ u $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 ;

R_5 y $R_{5'}$ son, independientemente, H , D , (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alqueniilo, (C_2-C_6) alquinilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, o halógeno;

o R_5 y $R_{5'}$ juntos forman un anillo cicloalquilo o heterociclilo (C_3-C_6) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halógeno, $-CN$, (C_1-C_6) alquilo, $-OH$, $-CH_2OH$, $-(C_0-C_2)$ -alquileo- $O(C_1-C_6)$ alquilo, o $-(C_0-C_2)$ -alquileo- $NR_{17}R_{18}$;

R_6 es independientemente H , D , halógeno, $-CN$, $-NR_{17}R_{18}$, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, o $-OH$ cuando X_2 es N ;

cada R_8 es independientemente en cada caso seleccionado de D , (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, $-(C_1-C_3)$ -alquileo- $O(C_1-C_6)$ alquilo, $-(C_0-C_4)$ -alquileo-arilo, $-(C_0-C_4)$ -alquileo-

heteroarilo, (C₃-C₁₀) cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquileo-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ u -OH, en donde alquilo, alquileo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo; o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q alquilo (C₁-C₃), -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionados de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alquileo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

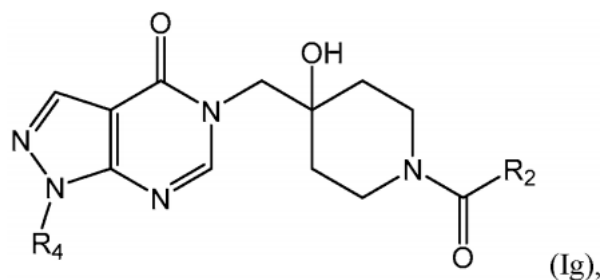
o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo; o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

cada R₁₇ y R₁₈ es en cada caso independientemente H o (C₁-C₆) alquilo;

p es 0, 1 o 2; y

cada q es 0, 1, o 2.

[0072] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ig):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros y tautómeros de los mismos, en donde:

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alquilenio-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquilenio-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-arilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquilenio-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquilenio-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquilenio, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅, -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquilenio, (C₂-C₆) alquiniilo, -(C₀-C₃) alquilenio-arilo, -(C₀-C₄) alquilenio-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilenio-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilenio-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquilenio, alquiniilo, alquilenio, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀ halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R_{13} es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(o)R₁₄ o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R_{13} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

o dos R_{13} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

o dos R_{13} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

cada R_{14} y R_{15} son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₄) alquileo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquinilo, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{16} ;

o R_{14} y R_{15} juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;

cada R_{16} es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁, NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

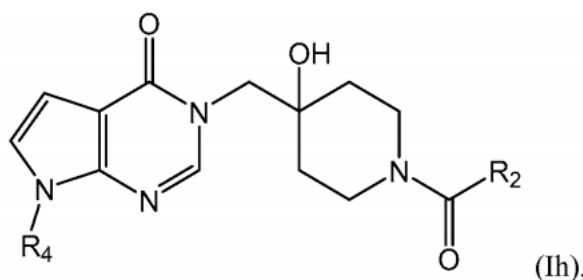
o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

y cada q es 0, 1, o 2.

[0073] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ih):



y sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos farmacéuticamente, en donde:

R_2 es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 ;

R_4 es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alquileo-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituido con uno o más R_{12} ;

cada R_8 es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃) alquileo-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-O-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃) alquileo-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquileo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con el documento con uno o más R_9 ;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

5 o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

10 cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

20 o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

25 cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄R₁₅;

35 cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

40 cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

50 o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆; o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

55 cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente cada vez que se selecciona de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

60 o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

65 cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

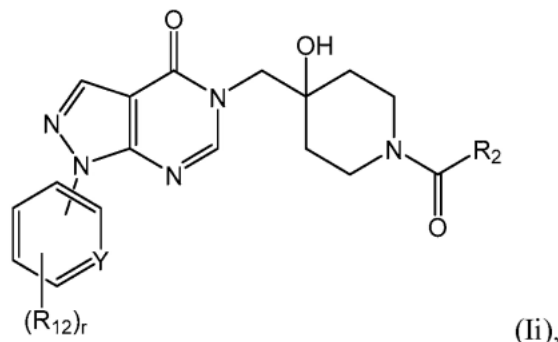
o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

y cada q es 0, 1, o 2.

[0074] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (II):



y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros, y tautómeros de los mismos, en donde:

Y es CH o N;

R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$ u $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 ;

cada R_8 es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) haloalcoxi, $-(C_1-C_3)$ -alquilenio-O (C_1-C_6) alquilo, $-(C_0-C_4)$ -alquilenio-arilo, $-(C_0-C_4)$ -alquilenio-heteroarilo, (C_3-C_{10}) cicloalquilo, heterociclilo, $-(C_0-C_4)$ -alquilenio-O-arilo, $-(C_0-C_4)$ -alquilenio-O-heteroarilo, $-O-(C_3-C_8)$ cicloalquilo, $-S$ -heteroarilo, halógeno, $-CN$, $-C(O)R_{10}$, $-CO(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_qR_{10}$, $-S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_qR_{11}$, $-(C_0-C_3)$ -alquilenio- $-NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)C(O)R_{11}$, $-NR_{10}C(O)NR_{10}R_{11}$, $-P(O)((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$, $-P(O)$ (arilo) $_2$, $-SiMe_3SF_5$ o $-OH$, en donde alquilo, alquilenio, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_9 ;

o dos R_8 juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ;

o dos R_8 juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ;

o dos R_8 juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_9 ;

cada R_9 es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_3-C_8) cicloalquilo, halógeno, arilo, $-OH$, $-CN$, $-C(O)R_{10}$, $-C(O)NR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}C(O)R_{11}$, $-NR_{10}R_{11}$, $-S(O)_qR_{10}$, $-S(O)_qNR_{10}R_{11}$, $-NR_{10}S(O)_qR_{11}$, oxo, $-P(O)((C_1-C_6)$ alquilo) $_2$, $-P(O)$ (arilo) $_2$, $-SiMe_3SF_5$ -O-arilo, CN , o $-O$ -heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) alcoxi, (C_1-C_6) haloalquilo, halógeno, arilo, $-NR_{14}C(O)R_{15}$ $-NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $-OH$ o $-CN$;

o dos R_9 juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R_9 juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R_9 juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C_3-C_{10}) cicloalquilo;

cada R_{10} y R_{11} es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C_1-C_6) alquilo, (C_2-C_6) alquilenilo, (C_2-C_6) alquinilo, $-(C_0-C_3)$ alquilenio-arilo, $-(C_0-C_4)$ alquilenio- (C_3-C_8) cicloalquilo, $-(C_0-C_4)$ alquilenio-heterociclilo, $-(C_0-C_4)$ alquilenio-heteroarilo, o $-CN$, en donde alquilo, alquilenilo, alquinilo, alquilenio,

cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈) cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ u -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)₄R₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₄) alquileo-(C₃-C₈) cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquinilo, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

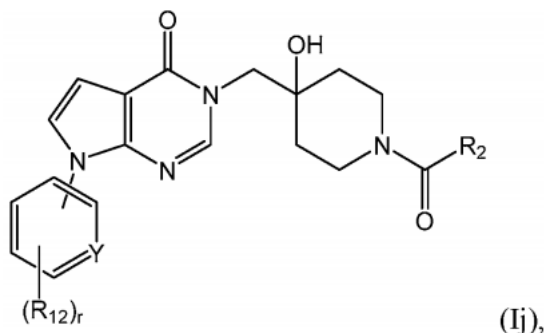
o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

cada q es 0, 1, o 2 y R es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

[0075] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen la estructura de Fórmula (Ij):



y farmacéuticamente sales, hidratos, solvatos, profármacos, estereoisómeros y tautómeros aceptables de los mismos, en los que:

Y es CH o N;

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquilen-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquilen-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquilen-O-heteroarilo, (C₃-C₁₀) cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquilen-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquilen-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈) cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquilen-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquilen, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo, y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquilenilo, (C₂-C₆) alquiniilo, -(C₀-C₃) alquilen-O-arilo, -(C₀-C₄) alquilen-O-(C₃-C₈) cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilen-O-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilen-O-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquilenilo, alquiniilo, alquilen, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈) cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

5 o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

10 cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionados de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₄) alquilen-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilen-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilen-arilo, -(C₀-C₄) alquilen-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilen, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

15 cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁, -NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH;

20 o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

25 cada q es 0, 1, o 2 y R es 0, 1, 2, 3, 4, o 5.

[0076] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₁ es C, S, o S(O). En otra realización, X₁ es C. En otra realización más, X₁ es S. En otra realización, X₁ es S(O).

30 **[0077]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, X₂ es N. En otra realización, X₂ es CR₇.

[0078] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁ es H, D, -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁-C₄) alquilo, -N((C₁-C₄) alquilo)₂, o F. En otra realización, R₁ es -OH, -SH, -NH₂, -NH(C₁-C₂) alquilo, -N((C₁-C₂) alquilo)₂, o F. En aún otra realización, R₁ es -OH, -SH, -NH₂, -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₂CH₃)₂ o F. En otra realización, R₁ es -OH, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, o F. En otra realización más, R₁ es -OH, -NH₂, o F.

[0079] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores realización, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o OR₁₀. En esta realización, alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈.

40 **[0080]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₃ es D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -CN, -OH, -C(O)R₁₇, -C(O)OR₁₇, -OC(O)OR₁₇, -OC(O)NR₁₇R₁₈, -NR₁₇R₁₈, -NR₁₇C(O)R₁₈, -NR₁₇C(O)OR₁₈, -C(O)NR₁₇R₁₈, -NR₁₇C(O)NR₁₇R₁₈, -S(O)_qNR₁₇R₁₈, -S(O)_qR₁₇R₁₈, -NR₁₇S(O)_qR₁₇R₁₈, o halógeno. En otra realización, R₃ se selecciona de (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, o -OH. En aún otra realización, R₃ se selecciona de (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o -OH. En aún otra realización, R₃ se selecciona de (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, (C₁-C₃) haloalcoxi, o -OH. En otra realización, R₃ se selecciona de (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, o -OH. En otra realización, R₃ se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, metoxi, etoxi, isopropoxi o -OH.

[0081] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R₃ juntos cuando en carbonos adyacentes pueden formar un (C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉. En otra realización, dos R₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un espiro(C₃-C₈)cicloalquilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉. En otra realización, dos R₃ juntos cuando en carbonos adyacentes pueden formar un espiro-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉. En otra realización más, dos R₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉. En otra realización, dos R₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₉.

60 **[0082]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alquilen-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₂.

65 **[0083]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₅ es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquenilo, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o halógeno. En otra realización, R₅ es H, D, (C₁-C₃)

alquilo, (C₂-C₃) alqueno, (C₂-C₃) alquino, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, (C₁-C₃) haloalcoxi, o halógeno. En aún otra realización, R₅ es H, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, o halógeno. En otra realización, R₅ es H o (C₁-C₃) alquilo. En aún otra realización, R₅ es H, metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

[0084] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R_{5'} es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, o halógeno. En otra realización, R_{5'} es H, D, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alqueno, (C₂-C₃) alquino, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, (C₁-C₃) haloalcoxi, o halógeno. En aún otra realización, R_{5'} es H, D, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, o halógeno. En otra realización, R_{5'} es H o (C₁-C₃) alquilo. En otra realización más, R_{5'} es H, metilo, etilo, propilo o isopropilo.

[0085] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₅ y R_{5'} juntos pueden formar un (C₃-C₆)cicloalquilo o heterociclilo de anillo opcionalmente sustituido. Los sustituyentes opcionales pueden ser halógeno, -CN, (C₁-C₆) alquilo, -OH, -CH₂OH, -(C₀-C₂)-alquenoO (C₁-C₆) alquilo, o-(C₀-C₂)-alqueno-NR₁₇R₁₈.

[0086] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₆ es H, D, halógeno, -CN, -NR₁₇R₁₈, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, o -OH. En otra realización, R₆ es H, D, halógeno, -CN, alquilo (C₁-C₄) alquilo, (C₁-C₄) alcoxi, o -OH. En aún otra realización, R₆ es H, halógeno, O(C₁-C₃) alquilo. En otra realización, R₆ es H, F, Cl, metilo, etilo, propilo, o isopropilo.

[0087] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₇ es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, halógeno, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -CN, o -CNR₁₀R₁₁. En otra realización, R₇ es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi o halógeno. En aún otra realización, R₇ es H, D, (C₁-C₃) alquilo, (C₂-C₃) alqueno, (C₂-C₃) alquino, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, (C₁-C₃) haloalcoxi, o halógeno. En otra realización, R₇ es H, D, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, (C₁-C₃) haloalcoxi, o halógeno. En aún otra realización, R₇ es H, D, (C₁-C₃) alquilo, (C₁-C₃) alcoxi, (C₁-C₃) haloalquilo, o halógeno. En otra realización, R₇ es H, (C₁-C₃) alquilo, o halógeno. En aún otra realización, R₇ es H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, F o Cl. En otra realización, R₇ es H o metilo.

[0088] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₈ es D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alqueno-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alqueno-arilo, -(C₀-C₄)-alqueno-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alqueno-O-arilo, -(C₀-C₄)-alqueno-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alqueno-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ u -OH. En esta realización, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo y heterociclilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más R₉.

[0089] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R₈ juntos cuando en carbonos adyacentes pueden formar un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉. En otra realización más, dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉. En otra realización, dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉.

[0090] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₉ es D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo u -O-heteroarilo. El alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN.

[0091] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, dos R₉ juntos cuando en carbonos adyacentes pueden formar un anillo arilo. En otra realización, dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un anillo heteroarilo. En otra realización, dos R₉ juntos cuando en carbonos adyacentes pueden formar un anillo (C₃-C₁₀)cicloalquilo.

[0092] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₀ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN. Los grupos alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH, o -CN.

[0093] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₁ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN. Los grupos alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre

(C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈) cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH, o -CN.

5 **[0094]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₀ y R₁₁ juntos cuando en carbonos adyacentes pueden formar un anillo de heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅.

10 **[0095]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₂ se selecciona de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈) cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈) cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ u -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃.

15 **[0096]** En una realización, R₁₃ se selecciona de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)₄R₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅ -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -NR₁₄R₁₅.

20 **[0097]** En En otra realización, dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆. En otra realización más, dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆. En otra realización, dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆.

25 **[0098]** En una realización, R₁₄ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈) cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, donde el alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆.

30 **[0099]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₅ es H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈) cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, donde el alquilo, alqueno, alquino, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆.

35 **[0100]** En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, R₁₄ y R₁₅ juntos pueden formar un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆.

40 **[0101]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₆ es D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, -CR₁₀R₁₁ NR₁₀R₁₁, oxo, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, o -OH. En otra realización, dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes pueden formar un anillo de espiroheterociclilo.

45 **[0102]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₇ es H o (C₁-C₆) alquilo. En otra realización, R₁₇ es independientemente H o (C₁-C₄) alquilo. En aún otra realización, R₁₇ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, o *terc*-butilo.

50 **[0103]** En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₈ es H o (C₁-C₆) alquilo. En otra realización, R₁₈ es independientemente H, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, o *terc*-butilo.

[0104] En algunas realizaciones de las fórmulas anteriores, R₁₉ es H, D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, halógeno, -CN, o -CNR₁₇R₁₈.

55 **[0105]** En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, m es 0, 1 o 2. En otra realización, m es 0 o 1.

[0106] En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, n es 0, 1, 2 o 3. En otra realización, n es 0, 1 o 2. En otra realización, n es 1.

60 **[0107]** En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, p es 0. En otra realización, p es 1. En otra realización más, p es 2.

[0108] En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, q es 0. En otra realización, q es 1. En otra realización más, q es 2.

65 **[0109]** En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, X₁ es C. En otra realización, X₁ es C y X₂ es N. En otra

realización más, X₁ es C, X₂ es N y R₁ es OH. En otra realización, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH y R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈. En otra realización, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, y R₅ es H. En otra realización más, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H y R_{5'} es H. En otra realización, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H, R₅ es H y R₆ es H. En otra realización más, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H, R_{5'} es H, R₆ es H y R₄ es (C₁-C₆) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂. En otra realización, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H, R_{5'} es H, R₆ es H, R₄ es (C₁-C₆) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂ y R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, -O-arilo, u -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₃. En otra realización, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁, o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H, R_{5'} es H, R₆ es H, R₄ es (C₁-C₆) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂, R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, -O-arilo, u -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₃ y R₁₃ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) haloalcoxi, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅. En otra realización más, X₁ es C, X₂ es N, R₁ es OH, R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H, R_{5'} es H, R₆ es H, R₄ es (C₁-C₆) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂, R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, -O-arilo, u -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₃, y dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆, dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆, o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆.

[0110] En algunas realizaciones de las Fórmulas anteriores, X_1 es C. En otra realización, X_1 es C y X_2 es CH. En otra realización más, X_1 es C, X_2 es CH y R_1 es OH. En otra realización, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH y R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$ u $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 . En otra realización, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$, o $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 , y R_5 es H. En otra realización más, X es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$, o $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituido con uno o más R_8 , R_5 es H y R_5' es H. En otra realización, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$, o $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 , R_5 es H, R_5' es H y R_6 es H. En otra realización más, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$ u $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 , R_5 es H, R_5' es H, R_6 es H y R_4 es (C_1-C_6) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{12} . En otra realización, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$, o $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 , R_5 es H, R_5' es H, R_6 es H, R_4 es (C_1-C_6) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{12} y R_{12} es (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, halógeno, -O-arilo, u -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{13} . En otra realización, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$, o $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 , R_5 es H, R_5' es H, R_6 es H y R_4 es (C_1-C_6) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{12} . En otra realización, X_1 es C, X_2 es CH, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$, o $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_8 , R_5 es H, R_5' es H, R_6 es H, R_4 es (C_1-C_6) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{12} , R_{12} es (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, halógeno, -O-arilo, u -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{13} y R_{13} es (C_1-C_6) alquilo, (C_1-C_6) haloalquilo, (C_1-C_6) alcoxi, halógeno, (C_1-C_6) haloalcoxi, heterociclilo, heteroarilo, arilo, $-OR_{14}$, $-C(O)R_{14}$, $-C(O)NR_{14}R_{15}$, $-NR_{14}R_{15}$, $-S(O)_qR_{14}$, $-NR_{14}S(O)_qR_{15}$, $-S(O)_qNR_{14}R_{15}$ o $-CN$, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de (C_1-C_6) alquilo, $-NR_{14}C(O)R_{15}$ -OH, $-CN$, $-C(O)R_{14}$, o $-CNR_{14}R_{15}$. En otra realización más, X_1 es C, X_2 es N, R_1 es OH, R_2 es (C_1-C_8) alquilo, arilo, heteroarilo, (C_3-C_8) cicloalquilo, heterociclilo, $-NR_{10}R_{11}$ u $-OR_{10}$, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están

opcionalmente sustituidos con uno o más R₈, R₅ es H, R₅ es H, R₆ es H, R₄ es (C₁-C₆) alquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂, R₁₂ es (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, -O-arilo, u -O-heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₃, y dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆, dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆, o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆.

[0111] Los siguientes compuestos de los ejemplos ilustran la invención en la medida en que caen dentro del alcance de las adjuntas reivindicaciones:

5-[[4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1**);

4-([4-[4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo]metoxi)benzonitrilo (**I-10**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-(5-metilo-5,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirazol-1 (4H)-ilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4 (5H)-ona (**I-1000**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-{5-metilo-2H, 4H, 5H, 6H-pirrollo[3,4-c]pirazol-2-ilo}benzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1001**);

2-(4-(4-(4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamida (**I-1002**);

5-((1-((2R, 4S)-1-acrilolil-4-metilacetidina-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4 (5H)-ona (**I-1003**);

5-[[1-(4-{2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-ilo}benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (**I-1005**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-{4-[1-(2-hidroxietilo)-1H-pirazol-4-ilo]benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1006**);

5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-1007**);

1-(3-(3-(dimetilamino)propilo)fenilo)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-1008**);

3-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-(piperidina-1-ilmetilo)fenilo)-3H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona (**I-1009**);

3-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-7-[4-fluoro-3-(piperidina-1-ilmetilo)fenilo]-3H,4H,7Hpyrrollo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1010**);

(S)-5-(1-(1-(4-Fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)etilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4 (5H)-ona (**I-1013**);

6-[[1-(4r)-4-(4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo]ciclohexilo]oxi]piridina-3-carbonitrilo (**I-1014**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(6-metilpirazina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1015**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(2-metilpirimidina-4-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1016**);

5-([4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(2-fluoropiridina-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1017**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ilo]oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1018**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(5-metoxipiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-

- ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1019**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(5-metoxipiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1020**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(pirazina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1021**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(2-metilpirimidina-5-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1022**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1023**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1024**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[1-metilo-3-(1-feniletilo)-1H-pirazol-4-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1025**);
- 5-({1-[(3R)-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo) butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1028**);
- 5-({1-[(3S)-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo) butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1029**);
- 5-({4-hidroxi-1-[2-(1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-ilo)acetilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-103**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 3s)-3-[(piridina-3-ilo)amino]ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1030**);
- 1-(4-fluorofenil1)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 3r)-3-[(piridina-3-ilo)amino]ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1031**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 3s)-3-[(5-fluoropiridina-2-ilo)amino]ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1032**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 3r)-3-[(5-fluoropiridina-2-ilo)amino]ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1033**);
- 1-(4-fluorofenil1)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 3s)-3-[(piridina-2-ilo)amino]ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1034**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 3r)-3-[(piridina-2-ilo)amino]ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1035**);
- 5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo) butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1036**);
- 5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1037**);
- 7-(4-fluorofenilo)-3-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1038**);
- Syn*-5-((1-(4-((2-fluoropiridina-3-ilo)amino)ciclohexano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, isómero A (**I-1039a**);
- Anti*-5-((1-(4-((2-fluoropiridina-3-ilo)amino)ciclohexano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, isómero B (**I-1039b**);
- 5-({4-hidroxi-1-[4-(fenoximetilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-104**);
- 7-(4-fluorofenilo)-3-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-

- 4-ilo}metilo)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (I-**1040**);
- 7-(4-fluorofenilo)-3-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (I-**1041**);
- 1-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1042**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1043**);
- 1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1045**);
- 1-(3-((3,3-difluorociclobutilo)metoxil)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1046**);
- 1-{3-[(4,4-difluorociclohexilo)oxi]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1047**);
- 5-((4-hidroxi-1-[3-(1H-pirrol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**105**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1052**);
- 5-((1-[4-(difluorometoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1058**);
- 5-[[4-hidroxi-1-{4-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)oxi]benzoilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1059**);
- 4-[4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]-N-fenilbenceno-1-sulfonamida (I-**106**);
- 5-((1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1060**);
- 5-((1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1061**);
- 5-[[4-hidroxi-1-{4-[(1-metilpiperidina-4-ilo)oxi]benzoilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1062**);
- 5-((4-hidroxi-1-[4-(pirimidina-2-iloxi)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1063**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(1s, 3s)-3-(piridina-2-iloxi)ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1064**);
- 1-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-ciclopropilurea (I-**1065**);
- 4-[(1-{5-[(ciclopropilmetilo)amino]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-**1066**);
- 7-(4-fluorofenilo)-3-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (I-**1067**);
- N-[(1r, 4r)-4-[(4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)-4-hidroxipiperidina-1-ilo]carbonilo]ciclohexilo]acetamida (I-**1068**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-(hidroximetilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**1069**);
- 4-[4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]-N-

metilN-fenilbenceno-1-sulfonamida (**I-107**);

1-(4-bromofenilo)-5-([1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1070**);

5-([4-hidroxi-1-(6-metoxipiridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1071**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(ciclopropilamino)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1072**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(ciclopropilmetilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1073**);

1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(ciclopropilmetilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1074**);

N-[(1r, 4r)-4-(4-([1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclohexilo]ciclopropanocarboxamida (**I-1075**);

N-(3-{5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piridina-3-carboxamida (**I-1076**);

7-(4-fluorofenilo)-3-([4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1077**);

7-(4-fluorofenilo)-3-([4-hidroxi-1-(1-metilo-1H-pirazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1078**);

3-([1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1079**);

4-[4-hidroxi-4-([1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carbonilo]-N-metilN-fenilbenzamida (**I-108**);

1-[3-(4-acetilpiperazina-1-ilo)fenilo]-5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1080**);

4-(3-{5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1,6,4-tiomorfolina-1,1-diona (**I-1081**);

5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1082**);

5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1083**);

2-[1-(4-{5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piperidina-3-ilo]acetnitrilo (**I-1084**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[2-(4-metilpiperazina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1085**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[2-(piridina-2-ilo)-1,3-oxazol-5-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1086**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1087**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(1H-imidazol-1-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1088**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(5-metilo-1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1089**);

4-[4-hidroxi-4-([1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carbonilo]-N-

fenilbenzamida (**I-109**);

1-(4-clorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1090**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(5-ciclopropilo-1,3,4-oxadiazol-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1091**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(1-ciclopropilo-1H-imidazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1092**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1093**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1095**);

1-(4-clorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[4-[(1-metilpiperidina-4-ilo)oxi]benzoílo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1096**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-[(3-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1097**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(3-[3-(dimetilamino)propoxi]benzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1098**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-[[4-(1,5-dimetilo-1H-imidazol-2-ilo)fenilo]carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1099**);

2-(3-{5-[(1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)ácido acético (**I-11**);

N-{4-[4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}benzamida (**I-110**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-5-metilpirazina-2-carboxamida (**I-1100**);

1-(4-clorofenilo)-5-((1-[4-(1,2-dimetilo-1H-imidazol-5-ilo)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1101**);

5-[[1-(4,4-difluoro-3-fenilbutanoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1102**);

5-((1-[(3S)-4,4-difluoro-3-fenilbutanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1103**);

5-((1-[(3R)-4,4-difluoro-3-fenilbutanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1104**);

5-[[1-(4-bencilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1108**);

N-{4-[4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}bencenosulfonamida (**I-111**);

5-[[1-(3-bencilo-5-metilo-1,2-tiazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1110**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1112**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(pirazina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-14H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1113**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-

ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1114**);

1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-metoxiciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1115**);

Syn-5-((4-Hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero A (**I-1116a**);

Anti-5-((4-Hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero b (**I-1116b**);

1-{4-[(4,4-difluorociclohexilo)oxi]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1117**);

5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-{4-[(3-metiloxetano-3-ilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1118**);

1-{4-[(1-fluorociclobutilo)metoxi]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1119**);

5-({4-hidroxi-1-[3-(1,3-tiazol-2-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-112**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metilbenzamida (**I-1120**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-1-ilo}fenilo)-3-metoxibenzamida (**I-1121**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-fluorobenzamida (**I-1122**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-fluorobenzamida (**I-1123**);

7-(4-fluorofenilo)-3-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(pirin-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1124**);

3-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1125**);

3-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1126**);

1-(4-clorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[3-(pirrolidina-1-ilmetilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1127**);

1-(4-clorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1128**);

1-(4-clorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1129**);

5-{[1-(2-cloro-4-fenoxibenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-113**);

1-(4-clorofenilo)-5-{[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1130**);

1-(4-clorofenilo)-5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-14H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1131**);

1-(4-clorofenilo)-5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-14H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1132**);

1-{4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-

- ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1133**);
- 1-{4-[(4,4-difluorociclohexilo)oxi]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1134**);
- 1-{4-[(1-fluorociclobutilo)metoxi]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1135**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(3-metiloxetano-3-ilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1136**);
- 1-{4-[(1-fluorociclobutilo)metoxi]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1137**);
- 4-hidroxi-4-[(1-{4-[(3R)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-**1138**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(3S)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1139**);
- 5-[[1-(2-amino-4-clorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1140**);
- 5-((4-Hidroxi-1-(4-(4-hidroxiciclohexilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**1141**);
- 5-((4-hidroxi-1-(4-(1-metilacetidina-3-iloxi)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**1142**);
- 5-((4-Hidroxi-1-(4-(oxetano-3-iloxi)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**1143**);
- 5-((4-hidroxi-1-(4-(oxano-4-iloxi)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1144**);
- 5-((4-hidroxi-1-(4-(piperidina-4-iloxi)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**1145**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[[2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1146**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[[2-(morfolina-4-ilo)etilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1147**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[(2-etilbutilo)amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1148**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[[2-(propano-2-iloxi)etilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1149**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(2-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**115**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[(ciclopropilmetilo)amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1150**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[[1-metilpiperidina-3-ilo]metilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1151**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]fenilo)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida (I-**1152**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(ciclopropilamino)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1153**);
- 1-[3-(ciclohexilamino)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-

pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1154**);

1-[3-(bencilamino)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1155**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(2-feniletilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1156**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(2,2-dimetilpropilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1157**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(piridina-3-ilmetilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1158**);

5-[(1-{(3R)-4,4-difluoro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1159**);

5-[(1-{3-[bencilo(metilo)amino]benzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**116**);

5-{[4-hidroxi-1-(4-{[5-(2-hidroxietoxi)piridina-2-ilo]oxi}benzoilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1160**);

5-{[1-(3-bencilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1161**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{1-metilo-3-[(1R)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1162**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{1-metilo-3-[(1S)-1-feniletil]-1H-pirazol-4-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1163**);

5-{[1-(3-bencilo-5-metilo-1,2-oxazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1164**);

5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-{4-[4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1165**);

1-(4-clorofenilo)-5-[(1-{(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1166**);

1-(4-clorofenilo)-5-[(1-{(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1167**);

5-{[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1168**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirimidina-8-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1169**);

5-[(4-hidroxi-1-{3-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo)benzoilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**117**);

5-{[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-{5H,6H,7H,8H-imidazo[1,2-a]pirimidina-8-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1170**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1171**);

5-{[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1172**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-4-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1173**);

5-{[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-{4H,5H,6H,7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirimidina-4-

- ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1174**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{2-metilo-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1175**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{2-metilo-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1176**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1177**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1178**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-metilo-1,2,3,4-tetrahidroquinoxalin-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1179**);
- 5-[[1-(1-acetilpiperidina-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1180**);
- 5-[[1-(biciclo[1,1,1] pentano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1181**);
- 1-[4-(ciclopentilamino)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1182**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(morfolina-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1183**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(5-metoxipiridina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1184**);
- 5-[[1-(3-aminobiciclo[1,1,1] pentano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1185**);
- 1-[4-(ciclohexilamino)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1186**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(2-feniletilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1187**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(2,2-dimetilpropilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1188**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(piridina-3-ilmetilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1189**);
- 5-[[1-(4-[bencilo(metilo)amino]benzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**119**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(1H-pirazol-3-ilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1190**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(6-metoxipiridina-3-ilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1191**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(2-metoxipiridina-3-ilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1192**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(5-metilo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1193**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[2-(morfolina-4-ilo)etilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1194**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[(2-etilbutilo)amino]fenilo]-1H,4H,5H-

pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1195);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(2-(propano-2-iloxi)etilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1196);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(1-metilpiperidina-3-ilo)metilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1197);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(oxano-4-ilmetilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1198);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(pirrolidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1199);

5-{4-hidroxi-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-12);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-(pirrolidina-1-ilo)fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1200);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(piperidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1201);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-(piperidina-1-ilo)fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1202);

1-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piperidina-4-carbonitrilo (I-1203);

1-{4-[bencilo(metilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1204);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-(4-fenilpiperidina-1-ilo)fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1205);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(2-metoxietilo)(metilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1206);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(2-metoxietilo)(metilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1207);

N-[1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piperidina-4-ilo]acetamida (I-1208);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1209);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-ilo)fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1210);

1-[4-(4-acetilpiperazina-1-ilo)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1211);

1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(piridazin-3-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1212);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(2,4-diclorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1213);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(piridina-2-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1214);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1H-indazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1215);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{8-oxo-2-azaspiro[4,5]decano-2-ilo}fenilo)-

- 1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1216**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{8-oxo-2-azaspiro[4,5]decano-2-ilo}fenilo)-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1217**);
- 5-[[1-(1-ciclopropilpiperidina-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1218**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{3-fenilbiciclo[1,1,1]pentano-1-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1219**);
- 5-[(1-{4-[(4aR, 8aS)-decahidroisoquinolina-2-ilo]benzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**122**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{pirazolo[1,5-a]piridina-3-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1221**);
- 5-({1-[5-(difluorometoxi)piridina-2-carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1223**);
- 5-[(1-{6-aminospiro[3,3]heptano-2-carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1224**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{2H,3H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazol-6-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1225**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3S)-piperidina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1226**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3S)-pirrolidina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1227**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-piperidina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1228**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-pirrolidina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1229**);
- 5-({4-hidroxi-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidroquinolina-1-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**123**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(fenilamino)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1230**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(fenilamino)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1231**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(piridina-4-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1232**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(piridina-2-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H- pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1233**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[4-(morfolina-4-ilo)fenilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1234**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[1-(piridina-3-ilmetilo)-1H-pirazol-3-ilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1235**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[1-(piridina-2-ilmetilo)-1H-pirazol-3-ilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1236**);
- 1-{4-[(2,1,3-benzoxadiazol-4-ilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1237**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(5-ciclopropilo-1,3,4-tiadiazol-2-

- ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1238**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(3-fenilo-1,2,4-tiadiazol-5-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1239**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(4-{metilo[(2-metilfenilo)metilo]amino}benzoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-124**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(1,3-tiazol-2-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1240**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1241**);
- 1-{4-[(4-*terc*-butilo-1,3-tiazol-2-ilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1242**);
- 1-{4-[(1,3-benzotiazol-6-ilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1243**);
- 1-{4-[(5-*terc*-butilo-1H-pirazol-3-ilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1244**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[[1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-3-ilo]amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1245**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(piridina-2-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1246**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[[4-(morfolina-4-ilo)fenilo]amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1247**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(1H-pirazol-3-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1248**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(6-metoxipiridina-3-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1249**);
- 5-[(4-hidroxi-1-{4-(tiomorfolina-4-ilo)benzoílo}piperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-125**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(2-metoxipiridina-3-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1250**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[(5-metilo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1251**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[[3-(morfolina-4-ilo)fenilo]amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1252**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[[2-(morfolina-4-ilo)fenilo]amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1253**);
- 6-[(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)amino]piridina-3-carbonitrilo (**I-1254**);
- 4-[(1-{4-(cianometoxi)fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1255**);
- 4-hidroxi-4-[(1-{4-(2-metoxietoxi)fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1256**);
- 1-{3-[(1,3-benzotiazol-6-ilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1257**);
- 1-{3-[(5-*terc*-butilo-1H-pirazol-3-ilo)amino]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-

ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1258**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[[1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-3-ilo]amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1259**);

5-({4-hidroxi-1-[4-(1-fenoxietilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-126**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1260**);

4-({1-[5-(ciclopentilamino)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1261**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(4-oxo-1-{5-[(2-feniletilo)amino]piridina-3-ilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-1262**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-{{1-(5-{[2-(morfolina-4-ilo)etilo]amino}piridina-3-ilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo}piperidina-1-carboxamida (**I-1263**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-{{1-[5-(morfolina-4-ilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo}piperidina-1-carboxamida (**I-1264**);

4-{{1-[5-(4-cianopiperidina-1-ilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1265**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(1-{5-[4-(morfolina-4-ilo)piperidina-1-ilo]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-1266**);

4-{{1-[5-(1,1-dioxo-1,6,4-tiomorfolina-4-ilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1267**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-{{1-(5-{8-oxo-2-azaspiro[4,5]decano-2-ilo}piridina-3-ilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo}piperidina-1-carboxamida (**I-1268**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-((4-oxo-1-{5-(piperazina-1-ilo)piridina-3-ilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1269**);

5-[(1-{4-[1-(4-fluorofenoxi)etilo]benzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-127**);

4-{{1-[5-(3-fluorofenilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1270**);

4-{{1-[5-(4-fluorofenilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1271**);

4-[(1-{5-[4-(dimetilcarbamoilo)fenilo]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1272**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(4-oxo-1-{5-[4-(pirrolidina-1-carbonilo)fenilo]piridina-3-ilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-1273**);

4-{{1-[5-(3,4-dimetoxifenilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1274**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-((4-oxo-1-{5-(piridina-3-ilo)piridina-3-ilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1275**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[[3-(morfolina-4-ilo)fenilo]amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1276**);

6-[(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)amino]piridina-3-carbonitrilo (**I-1277**);

5-[(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-

- 1-ilo}fenilo)amino]piridina-2-carbonitrilo (**I-1278**);
- 5 6-({4-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo}fenilo}metoxi)piridina-2-carbonitrilo (**I-128**);
- 4-[(1-{5-[3-(dimetilcarbamoilo)fenilo]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1280**);
- 10 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(1-{5-[3-(metilcarbamoilo)fenilo]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1281**);
- 4-hidroxi-4-[(1-{5-[3-[(2-hidroxietilo)carbamoilo]fenilo]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1282**);
- 15 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(1-{5-[1-metilo-1H-indazol-5-ilo]piridina-3-ilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1283**);
- 20 1-[4-(benciloxi)fenilo]-5-[(1-{4-fluorobenzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1284**);
- 1-[3-(benciloxi)fenilo]-5-[(1-{4-fluorobenzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1285**);
- 25 4-({1-[4-(ciclopentiloxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1286**);
- 1-[4-(ciclopentiloxi)fenilo]-5-[(1-{4-fluorobenzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1287**);
- 30 1-[3-(ciclopentiloxi)fenilo]-5-[(1-{4-fluorobenzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1288**);
- 35 4-({1-[4-(ciclopropilmetoxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1289**);
- 6-({4-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo}fenilo}metoxi)pirazina-2-carbonitrilo (**I-129**);
- 40 1-[4-(ciclopropilmetoxi)fenilo]-5-[(1-{4-fluorobenzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1290**);
- 1-[3-(ciclopropilmetoxi)fenilo]-5-[(1-{4-fluorobenzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1291**);
- 45 4-({1-[4-fluoro-3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1292**);
- 4-hidroxi-4-[(1-{4-[2-(1H-imidazol-1-ilo)etoxi]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1293**);
- 50 4-({1-[4-(carbamoilometoxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1294**);
- 4-({1-[4-(ciclobutilmetoxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1295**);
- 55 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({1-[4-(3-metilbutoxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1296**);
- 60 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({4-oxo-1-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1297**);
- 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(1-{4-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metoxi]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1298**);
- 65 4-[(1-{4-[(4-cianofenilo)metoxi]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-

dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1299**);

5-({4-hidroxi-1-[4-(fenilamino)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-13**);

4-[(1-{4-[(3-cianofenilo)metoxi]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1300**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({4-oxo-1-[4-(piridina-3-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1301**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({4-oxo-1-[4-(piridina-2-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1302**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({1-[4-(oxano-4-ilmetoxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1303**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[(1-{4-[2-(morfolina-4-ilo)-2-oxoetoxi]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1304**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[2-(1H-imidazol-1-ilo)etoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1305**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-[2-(1H-imidazol-1-ilo)etoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1306**);

2-[4-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoxi]acetamida (**I-1307**);

2-[3-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoxi]acetamida (**I-1308**);

1-[4-(ciclobutilmetoxi)fenilo]-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1309**);

5-[[1-{4-[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]benzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-131**);

1-[3-(ciclobutilmetoxi)fenilo]-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1310**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(3-metilbutoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1311**);

1-[3-(2,2-dimetilpropoxi)fenilo]-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1312**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1313**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-[(1-metilpiperidina-2-ilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1314**);

4-[4-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoximetilo]benzonitrilo (**I-1315**);

4-[3-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoximetilo]benzonitrilo (**I-1316**);

1-{3-[(4-clorofenilo)metoxi]fenilo}-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1317**);

3-[4-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoximetilo]benzonitrilo (**I-1318**);

3-[3-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-

ilo)fenoximetilo]benzonitrilo (**I-1319**);

2-[4-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoxi]acetonnitrilo (**I-1320**);

2-[3-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenoxi]acetonnitrilo (**I-1321**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[[1-(5-[4-(metilcarbamoilo)fenilo]piridina-3-ilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-1322**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(oxano-4-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1324**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(oxano-4-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1325**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-[2-(morfolina-4-ilo)-2-oxoetoxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1326**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-[2-(morfolina-4-ilo)-2-oxoetoxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1327**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-[(2-fenilo-1,3-tiazol-4-ilo)metoxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1328**);

4-[(1-[6-(3-cianofenilo)piridina-3-ilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1329**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benzamida (**I-1330**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-fenilacetamida (**I-1331**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(3-metilo-1,2-oxazol-5-ilo)acetamida (**I-1332**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metoxibenzamida (**I-1333**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-fluorobenzamida (**I-1334**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metoxibenzamida (**I-1335**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piridina-4-carboxamida (**I-1336**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metilo-1,3-tiazol-4-carboxamida (**I-1337**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(oxano-4-ilo)acetamida (**I-1338**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metoxiacetamida (**I-1339**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)ciclopropanocarboxamida (**I-1340**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-carboxamida (**I-1341**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-

- 1-ilo}fenilo)-4-metilo-1,3-tiazol-5-carboxamida (**I-1342**);
- 5 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(dimetilamino)acetamida (**I-1343**);
- N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-6-metilpiridina-3-carboxamida (**I-1344**);
- 10 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida (**I-1345**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piridina-2-carboxamida (**I-1346**);
- 15 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metilo-1,2,3-tiadiazol-5-carboxamida (**I-1347**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(metilamino)benzamida (**I-1348**);
- 20 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-(metilamino)benzamida (**I-1349**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metoxipiridina-3-carboxamida (**I-1350**);
- 25 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-carboxamida (**I-1351**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metilo-1,3-tiazol-5-carboxamida (**I-1352**);
- 30 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(dimetilamino)acetamida (**I-1353**);
- 35 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-6-metilpiridina-3-carboxamida (**I-1354**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-5-fluoropiridina-2-carboxamida (**I-1355**);
- 40 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(1,1-dioxo-1,6,4-tiomorfolina-4-ilo)acetamida (**I-1356**);
- 45 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(morfolina-4-ilo)acetamida (**I-1357**);
- (2S)-N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida (**I-1358**);
- 50 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-metilpiperidina-2-carboxamida (**I-1359**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-metoxi-3-fenilpropanoil]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-136**);
- 55 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)oxano-4-carboxamida (**I-1360**);
- N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(1H-pirazol-1-ilo)acetamida (**I-1361**);
- 60 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (**I-1362**);
- 65 5-{[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(2-metoxietoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-

d]pirimidina-4-ona (**I-1363**);

5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(2-metoxietoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1364**);

5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(piridina-3-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1365**);

5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(piridina-4-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1366**);

5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(piridina-2-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1367**);

5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(piridina-2-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1368**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(3-metilo-1,2-oxazol-5-ilo)acetamida (**I-1369**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metoxibenzamida (**I-1370**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-fluorobenzamida (**I-1371**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metoxibenzamida (**I-1372**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piridina-4-carboxamida (**I-1373**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metilo-1,3-tiazol-4-carboxamida (**I-1374**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(oxano-4-ilo)acetamida (**I-1375**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metoxiacetamida (**I-1376**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)ciclopropanocarboxamida (**I-1377**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metilbenzamida (**I-1378**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-metoxibenzamida (**I-1379**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-fluorobenzamida (**I-1380**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piridina-3-carboxamida (**I-1381**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-5-metilpirazina-2-carboxamida (**I-1382**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)piridina-2-carboxamida (**I-1383**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(metilamino)benzamida (**I-1384**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-

- 1-ilo}fenilo)-4-(metilamino)benzamida (**I-1385**);
- 5 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metoxipiridina-3-carboxamida (**I-1386**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[1-(piridina-3-ilmetilo)-1H-pirazol-3-ilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1387**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[1-(piridina-2-ilmetilo)-1H-pirazol-3-ilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1388**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[1-(1,3-tiazol-2-ilo)amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1389**);
- 15 5-{[1-(1-bencilo-1,2,3,4-tetrahidroquinolina-6-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-139**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1390**);
- N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(1,1-dioxo-1,6,4-tiomorfolina-4-ilo)acetamida (**I-1391**);
- 25 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(morfolina-4-ilo)acetamida (**I-1392**);
- (2S)-N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-metilpirrolidina-2-carboxamida (**I-1393**);
- 30 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-metilpiperidina-2-carboxamida (**I-1394**);
- N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)oxano-4-carboxamida (**I-1395**);
- 35 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-(1H-pirazol-1-ilo)acetamida (**I-1396**);
- N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3,3-difluorociclobutano-1-carboxamida (**I-1397**);
- 40 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-[metilo (fenilo)amino]acetamida (**I-1398**);
- 45 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metilo-2-(morfolina-4-ilo)propanamida (**I-1399**);
- 5-[(3S, 4R)-1-benzolilo-4-hidroxi-3-metoxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-14**);
- 50 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-5-metilo-1,2-oxazol-4-sulfonamida (**I-1400**);
- 4-cloro-N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benceno-1-sulfonamida (**I-1401**);
- 55 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[oxano-4-ilmetilo]amino}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1402**);
- 60 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metilbenceno-1-sulfonamida (**I-1403**);
- 2-cloro-N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benceno-1-sulfonamida (**I-1404**);
- 65 N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-

1-ilo}fenilo)-3-metoxibenceno-1-sulfonamida (**I-1405**);

3-cloro-N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benceno-1-sulfonamida (**I-1406**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (**I-1407**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-metilbenceno-1-sulfonamida (**I-1408**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-[metilo(fenilo)amino]acetamida (**I-1409**);

5-({4-idrossi-1-[(3R)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanolo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-141**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-metilo-2-(morfolina-4-ilo)propanamida (**I-1410**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)acetamida (**I-1411**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benzamida (**I-1412**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-2-fenilacetamida (**I-1413**);

3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(oxetano-3-ilo)benzamida (**I-1414**);

3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-fenilbenzamida (**I-1415**);

3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(piridina-3-ilo)benzamida (**I-1416**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metanosulfonamida (**I-1417**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)ciclopropanosulfonamida (**I-1418**);

N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)ossano-4-sulfonamida (**I-1419**);

5-({4-idrossi-1-[(3S)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanolo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-142**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)bencenosulfonamida (**I-1420**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3,5-dimetilo-1,2-ossazol-4-sulfonamida (**I-1421**);

4-cloro-N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benceno-1-sulfonamida (**I-1422**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metoxibenceno-1-sulfonamida (**I-1423**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-4-metilbenceno-1-sulfonamida (**I-1424**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-ossio-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-

- 1-ilo}fenilo)-2-metilbenceno-1-sulfonamida (**I-1425**);
- 2-cloro-N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benceno-1-sulfonamida (**I-1426**);
- 5 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-metoxibenceno-1-sulfonamida (**I-1427**);
- 10 3-cloro-N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benceno-1-sulfonamida (**I-1428**);
- 15 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-fluorobenceno-1-sulfonamida (**I-1429**);
- 20 5-({4-idroxi-1-[(3R)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-143**);
- N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-metilbenceno-1-sulfonamida (**I-1430**);
- 25 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metanosulfonamida (**I-1431**);
- N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)ciclopropanosulfonamida (**I-1432**);
- 30 N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-(4-fluorofenilo)metanosulfonamida (**I-1433**);
- 5-{[1-(4-fluorobenzoilo)-4-idroxi piperidina-4-ilo]metilo}-1-{4-[(3S)-3-idroxi piperidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1434**);
- 35 3-ciclopentilo-1-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-1435**);
- 5-{[1-(2-amino-4-fluorobenzoilo)-4-idroxi piperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1436**);
- 40 5-{[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-idroxi piperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1437**);
- 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-fenilurea (**I-1438**);
- 45 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-fenilurea (**I-1439**);
- 5-({4-idroxi-1-[(3R)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-144**);
- 50 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-(4-fluorofenilo)urea (**I-1440**);
- 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-(4-metilfenilo)urea (**I-1442**);
- 55 1-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-(3-metoxipropilo)urea (**I-1443**);
- 60 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-(3-metoxipropilo)urea (**I-1444**);
- 1-[4-(4-fluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-5-({4-idroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1445**);
- 65 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idroxi piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-

- 1-ilo}fenilo)-3-ciclopropilurea (**I-1446**);
- 5 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-(piridina-3-ilo)urea (**I-1447**);
- 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-(piridina-3-ilo)urea (**I-1448**);
- 10 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-(tiofeno-3-ilo)urea (**I-1449**);
- 5-({4-idrossi-1-[(3S)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanolo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-145**);
- 15 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(4-idrossipiperidina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1450**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3-idrossiacetidina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1451**);
- 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-metilbenzamida (**I-1452**);
- 25 N-bencilo-3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}benzamida (**I-1453**);
- N-ciclobutilo-3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}benzamida (**I-1454**);
- 30 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-[(4-fluorofenilo)metilo]benzamida (**I-1455**);
- 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-[2-(dimetilamino)etilo]benzamida (**I-1456**);
- 35 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-[(3-metilossetano-3-ilo)metilo]benzamida (**I-1457**);
- 4-({1-[4-fluoro-3-(3-fluoroacetidina-1-ilo)fenilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-idrossi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1458**);
- 40 4-({1-[4-fluoro-3-(3-idrossiacetidina-1-ilo)fenilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-idrossi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1459**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-{[4-idrossi-1-(1-metilo-1H-indazol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1460**);
- 4-({1-[4-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-idrossi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1461**);
- 50 4-idrossi-N,N-dimetilo-4-{[4-oss-1-(4-{[2-(propano-2-ilo)amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-1462**);
- 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(4-fluorofenilo)benzamida (**I-1463**);
- 55 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(1,3-tiazol-2-ilo)benzamida (**I-1464**);
- 3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oss-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(5-metilo-1,2-ossazol-3-ilo)benzamida (**I-1465**);
- 60 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(pirrolidina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1466**);
- 65 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-idrossipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(morfolina-4-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-

pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1467**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1468**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(4-metilpiperazina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1469**);

5-[[1-(4,4-difluoro-3-fenilbutanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-147**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3-fluoroacetidina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1470**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-{imidazo[1,2-a]pirazina-2-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1471**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1472**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1473**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1474**);

5-[[1-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1475**);

5-[[1-(1H-1,2,3-benzotriazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1476**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1477**);

5-[[1-(1,3-benzotiazol-6-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1478**);

N-terc-butilo-4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (**I-1479**);

3-ciclopentilo-1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-1480**);

1-ciclohexilo-3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-1481**);

1-ciclohexilo-3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-1482**);

1-bencilo-3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-1483**);

1-bencilo-3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-1484**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-metilbenzamida (**I-1485**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-[(4-fluorofenilo)metilo]benzamida (**I-1486**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-[2-(dimetilamino)etilo]benzamida (**I-1487**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-

ilo)-N-[(3-metiloxetano-3-ilo)metilo]benzamida (**I-1488**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(oxetano-3-ilo)benzamida (**I-1489**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-fenilbenzamida (**I-1490**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(piridina-3-ilo)benzamida (**I-1491**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(4-fluorofenilo)benzamida (**I-1492**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(1,3-tiazol-2-ilo)benzamida (**I-1493**);

4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-N-(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)benzamida (**I-1494**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(morfolina-4-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1495**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[4-(dimetilamino)piperidina-1-carbonilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1496**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-metilpiperazina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1497**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1498**);

N-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)pirrolidina-1-carboxamida (**I-1499**);

5-{[1-(1-bencilo-1H-pirrol-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-150**);

3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-(oxano-4-ilo)urea (**I-1500**);

1-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3,3-dimetilurea (**I-1501**);

propano-2-ilo N-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)carbamato (**I-1502**);

4-[(1-{4-[(8aS)-octahidropirrol[1,2-a]piperazina-2-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1503**);

4-hidroxi-4-({1-[4-(4-hidroxi-4-metilpiperidina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1504**);

5-{[1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1505**);

1-(4-fluorofenilo)-5-{[4-hidroxi-1-(5-metoxi-1-metilo-1H-pirazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1506**);

5-{[1-(3,4-dihidro-2H-1-benzopiran-6-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1507**);

5-{[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-{4-[(1-metilciclobutilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1508**);

4-hidroxi-4-[(1-{4-[(3S)-3-metoxipirrolidina-1-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-

N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1509**);

5-[[1-(4-fluoro-3-fenilbutanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-151**);

5-([4-hidroxi-1-[4-(piridina-2-iloxi)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1510**);

5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1511**);

5-[[1-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1512**);

5-[[4-hidroxi-1-(1,2,3-tiadiazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1513**);

5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1514**);

5-[[4-hidroxi-1-{5H,6H,7H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazina-2-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1516**);

5-[[4-hidroxi-1-{2H,3H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazol-6-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1517**);

5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1,2,3-tiadiazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1518**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(piridina-2-iloxi)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1519**);

1-ciclopropilo-5-[[4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-152**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1520**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1521**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1,2,3-tiadiazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1522**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(3-fluoro-4-metilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1523**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1524**);

4-[[1-{4-[(9aS)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]piperazina-2-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1525**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[[4-oxo-1-{4-[4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-1526**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-{2H,3H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazol-6-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1527**);

1-(4-clorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(pirimidina-2-iloxi)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1528**);

1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1,2,3-tiadiazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1529**);

5-[[1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-153**);

- 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1,2,3-tiadiazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1530**);
- 5 5-[[1-(3-fluoro-4-metilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1531**);
- 10 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-metilbutanoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1532**);
- 15 5-[[1-(4,4-difluorobutanoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1533**);
- 2-[4-(4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo]fenilo]-1,6,2-tiazolidina-1,1-diona (**I-1534**);
- 20 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1535**);
- 25 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[4-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1536**);
- 5-([1-[2-(difluorometoxi)acetilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1537**);
- 30 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-([4-oxo-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1538**);
- 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-([1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1539**);
- 35 5-[[1-(acetilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-154**);
- 5-[[1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1540**);
- 40 4-[[1-{4-[(9aR)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]piperazina-2-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1541**);
- 45 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1542**);
- 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-([4-oxo-1-(4-[[2-(piperidina-1-ilo)etilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1543**);
- 50 4-[[1-{4-[(3,3-dimetilciclobutilo)amino]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1544**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1545**);
- 55 4-[[1-{4-[(8aR)-octahidropirrol[1,2-a]piperazina-2-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1546**);
- 60 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1547**);
- 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-([4-oxo-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1548**);
- 65 5-[[1-(acetilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1549**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilo-1H-imidazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-155**);

- 5-[(1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1550**);
- 5 5-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1551**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1552**);
- 10 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1553**);
- 15 5-([4-hidroxi-1-[2-(oxano-4-ilo)acetilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1554**);
- 5-([4-hidroxi-1-[4-(piridina-2-iloxi)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1555**);
- 20 5-[[1-(3-etoxipropanoil)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1556**);
- 5-[(1-Ciclobutanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1557**);
- 25 5-[[1-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1558**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1559**);
- 30 5-[[1-(4-ciclopropilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**156**);
- 35 5-[[1-(1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1560**);
- 1-[3-(4-fluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1561**);
- 40 5-[[1-(2-aminobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1562**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1,2-oxazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1563**);
- 45 5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1564**);
- 50 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilpiperidina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1565**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(oxano-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1566**);
- 55 5-[[1-(4,4-difluorociclohexanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1567**);
- 5-[[1-(3,3-difluorociclobutanecarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1568**);
- 60 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(5H,6H,7H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1569**);
- 65 5-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**157**);

- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[3-(oxano-4-ilo)acetidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1570**);
- 5 5-[[4-hidroxi-1-{5H,6H,7H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazina-2-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1572**);
- 10 5-[[4-hidroxi-1-{imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1573**);
- 15 5-[[4-hidroxi-1-{2H,3H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazol-6-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1574**);
- 15 5-[[4-hidroxi-1-[4-(pirimidina-2-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1575**);
- 15 1-[4-(5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo]-3,3-dimetilurea (I-**1576**);
- 20 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-};4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1577**);
- 20 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1578**);
- 25 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[[5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo]oxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1579**);
- 30 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**158**);
- 30 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[[4-(trifluorometilo)pirimidina-2-ilo]oxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1580**);
- 35 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(1H-pirazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1581**);
- 35 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1582**);
- 40 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[[4-oxo-1-{4-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxamida (I-**1583**);
- 45 1-{4-[[9aR]-octahidro-1H-pirido[1,2-a]piperazina-2-ilo]fenilo}-5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1584**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)piperidina-1-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1585**);
- 50 1-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1587**);
- 50 1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1588**);
- 55 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(oxetano-3-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1589**);
- 60 5-[[4-hidroxi-1-(3-hidroxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**159**);
- 60 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(oxano-4-ilmetoxi)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1590**);
- 65 5-[[1-acetilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1591**);

- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1593**);
- 5 1-(4-clorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilo)propanoil]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1594**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(oxano-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1595**);
- 10 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(pirazolo[1,5-a]piridina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1596**);
- 15 1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(4,4-difluorociclohexanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1597**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(3-metiloxetano-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1598**);
- 20 1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(3,3-difluorociclobutanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1599**);
- 5-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]-1,2-dihidropiridina-2-ona (I-**160**);
- 25 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(3-hidroxi-3-metilbutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1600**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1601**);
- 30 5-[[1-(3-etoxipropanoil)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1602**);
- 35 5-[[1-(Ciclobutanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1603**);
- 5-[[1-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1604**);
- 40 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1605**);
- 45 5-[[1-(1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1606**);
- 5-[[1-(dimetilo-1,3-tiazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1607**);
- 50 5-[[1-(2-aminobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1608**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1609**);
- 55 5-[[4-hidroxi-1-(1H-indazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**161**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(oxano-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1610**);
- 60 5-[[1-(3,3-difluorociclobutanecarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1611**);
- 65 5-[[1-(2-amino-4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1612**);

- 5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1613**);
- 5 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[1-(oxano-4-ilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1614**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[1-(oxetano-3-ilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1615**);
- 10 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[1-(1-hidroxi-2-metilpropano-2-ilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1616**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[1-(2-hidroxi-2-metilpropilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1617**);
- 15 1-(4-{7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1618**);
- 20 1-(4-{3-azaspiro[5,5] undecan-3-ilo}fenilo)-5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1619**);
- 5-[[1-(3-aminobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**162**);
- 25 1-(4-{3-azaspiro[5,5] undecan-3-ilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1620**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{9-metilo-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1621**);
- 30 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{9-metilo-3,9-diazaspiro[5,5]undecan-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1622**);
- 35 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1623**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1624**);
- 40 5-[[1-(acetilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-clorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1625**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1H-pirazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1626**);
- 45 1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(5-ciclopropilo-1H-pirazol-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1628**);
- 50 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(3-metilo-1,2-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1629**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-{imidazo[1,2-a]piridina-6-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1630**);
- 55 1-(4-clorofenilo)-5-[(1-Ciclobutanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1631**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1632**);
- 60 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1,2-oxazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1633**);
- 65 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1H-pirazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1634**);

- 1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(1,3-dimetilo-1H-pirazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1635**);
- 5 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[3-(morfolina-4-ilo)acetidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1636**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-[3-(morfolina-4-ilo)acetidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1637**);
- 10 rel-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(3R, 5S)-3,4,5-trimetilpiperazina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1638**);
- 15 1-{4-[(3S)-3,4-dimetilpiperazina-1-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1639**);
- N*-[4-[4-hidroxi-4-({4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo]metanosulfonamida (I-**164**);
- 20 1-{4-[(3R)-3,4-dimetilpiperazina-1-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1640**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1641**);
- 25 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(oxetano-3-ilo)piperidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1642**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-{6-oxo-3-azabicyclo[3,1,1]heptano-3-ilo}fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1643**);
- 30 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-{8-metilo-3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-3-ilo}fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1644**);
- 35 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-(3,4,5-trimetilpiperazina-1-ilo)fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1645**);
- 1-{3-[(3S)-3,4-dimetilpiperazina-1-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1646**);
- 40 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(6-metoxipiridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1647**);
- 45 1-(4-clorofenilo)-5-[[1-(6-fluoropiridina-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1648**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-{imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1649**);
- 50 1-(4-clorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1650**);
- 1-(4-clorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-hidroxi-3-metilbutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1651**);
- 55 5-[[1-(2-amino-4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-clorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1652**);
- 60 5-[[1-(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-4-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1653**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-4-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1654**);
- 65 5-[[1-(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(3S)-3-hidroxipirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1655**);

- 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-(propano-2-ilo)urea (**I-1656**);
- 5 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1657**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(4-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1658**);
- 10 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1659**);
- 15 5-([4-hidroxi-1-[3-(hidroximetilo)benzoílo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-166**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(5-metoxipiridina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1660**);
- 20 5-[[4-hidroxi-1-(6-metoxipiridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1661**);
- 5-[[1-(6-fluoropiridina-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1662**);
- 25 5-[[4-hidroxi-1-{5H,6H,7H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazina-2-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1663**);
- 30 5-[[4-hidroxi-1-[imidazo[1,5-a]piridina-6-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1664**);
- 35 4-([1-[3-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-1666**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(oxano-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1667**);
- 40 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1668**);
- 45 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[3-(trifluorometilo)-5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirimidina-8-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1669**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(2-hidroxibenzoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-167**);
- 50 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(piridina-3-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1670**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(pirimidina-5-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1671**);
- 55 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1672**);
- 60 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4H,6H,7H-pirazolo[3,2-c][1,4]oxazina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1673**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-[3-(2-hidroxipropano-2-ilo)acetidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1674**);
- 65 1-[3-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1675**);

- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-[3-(2-hidroxiopropano-2-ilo)acetidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1676**);
- 5 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1677**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(3-hidroxiacetidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1678**);
- 10 1-[4-(3-fluoroacetidina-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1679**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1H-pirazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**168**);
- 15 1-[3-(3-fluoroacetidina-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1680**);
- 20 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-{3-metilo-3,8-diazabicciclo[3,2,1]octano-8-ilo}benzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1681**);
- 5-[[1-(4-{1,4-diazabicciclo[3,2,2] nonan-4-ilo}benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1682**);
- 25 5-[[1-(4-{(9aS)-octahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-2-ilo}benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1683**);
- 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-(hidroximetilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1684**);
- 30 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1685**);
- 35 1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1686**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-(4-(hidroximetilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1687**);
- 40 5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-(4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1688**);
- 1-{3-[(3R)-3,4-dimetilpiperazina-1-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1689**);
- 45 5-[[4-hidroxi-1-(1H-indazol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**169**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1690**);
- 50 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-[4-(oxetano-3-ilo)piperidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1691**);
- 55 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-{6-oxo-3-azabicciclo[3,1,1]heptano-3-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1692**);
- 1-{4-[3-(difluorometilo)-4-metilpiperazina-1-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1693**);
- 60 1-{3-[3-(difluorometilo)-4-metilpiperazina-1-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1694**);
- rel-3-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-7-metilo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (I-**1695**);
- 65

- rel-3-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-7-metilo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1696**);
- 5 rel-5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1697**);
- rel-5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1698**);
- 10 1-{3-[4-(2,2-difluoroetilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1699**);
- 15 5-{[1-(2-aminobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-17**);
- N-[(2R)-2-bencilo-3-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-ilo]-3-oxopropilo] eteno-1-sulfonamida (**I-170**);
- 20 5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-{3-[4-(oxetano-3-ilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1700**);
- 5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-{4-[4-(oxetano-3-ilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1701**);
- 25 1-{3-[(1S, 4S)-5-acetilo-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-ilo]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1702**);
- 30 4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-N-[(4-fluorofenilo)metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (**I-1703**);
- 35 N-(4-fluorofenilo)-4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (**I-1705**);
- 4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxi-N-(3-metoxipropilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1706**);
- 40 N-ciclopropilo-4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (**I-1707**);
- 45 4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxi-N-(piridina-3-ilo)piperidina-1-carboxamida (**I-1708**);
- S-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-hidroxiacetidina-1-carbonilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1709**);
- 50 N-[(1r, 3r)-3-[4-hidroxi-4-({4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]ciclobutilo]eteno-1-sulfonamida (**I-171**);
- 5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1710**);
- 55 5-{[4-hidroxi-1-(3-metiloxetano-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(3-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1711**);
- 1-{4-[4-(2,2-difluoroetilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1712**);
- 60 5-{[4-hidroxi-1-(3-metiloxetano-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1713**);
- 65 5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-(4-{3-oxo-9-azaspiro[5,5]undecan-9-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1714**);

- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{1-oxo-8-azaspiro[4,5]decano-8-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1715**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{2-oxo-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1716**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1717**);
- 10 1-(4-{2,2-difluoro-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo}fenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1718**);
- 15 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[1-(oxano-4-ilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1719**);
- 3-[4-hidroxi-4-({4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]benzamida (I-**172**);
- 20 1-[4-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1720**);
- 1-{4-[1-(difluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1721**);
- 25 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[1-(oxano-4-ilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1722**);
- 1-[4-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1723**);
- 30 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-{1-metilo-octahidro-1H-pirrol-3,4-b}piridina-6-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1724**);
- 35 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-metilpiridina-2-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1725**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(5-metilpiridina-2-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1726**);
- 40 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1727**);
- 1-[4-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1728**);
- 45 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1729**);
- 50 *N*-{4-[4-hidroxi-4-({4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}eteno-1-sulfonamida (I-**173**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidro-1,5-naftiridina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1730**);
- 55 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-[3-(oxano-4-ilo)acetidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1732**);
- 1-[4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1733**);
- 60 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(hidroximetilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1734**);
- 65 5-[[1-{4-[(8a*S*)-octahidropirrol-1,2-a]piperazina-2-ilo}benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1735**);

- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{pirazolo[1,5-a]piridina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1736**);
- 5 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[5-(trifluorometilo)piridina-3-ilo]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1737**);
- 1-4-(1,2-benzoxazol-4-ilo)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1738**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{2-hidroxi-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1739**);
- 15 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[2-(hidroximetilo)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1740**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[2-(hidroximetilo)-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1741**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{2,2-difluoro-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1742**);
- 1-{4-[1-(difluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1743**);
- 25 4-{4-[4-(5-{[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo]-1H-pirazol-1-ilo}-1,6-tiano-1,1-diona (I-**1744**);
- 3-4-[4-(5-{[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo]-1H-pirazol-1-ilo}-1,6-tieno-1,1-diona (I-**1745**);
- 30 1-[4-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1746**);
- 35 1-{4-[(1S, 4S)-5-acetilo-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-ilo]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1747**);
- 1-{3-[(1R, 4R)-5-acetilo-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-ilo]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1748**);
- 40 1-{4-[(1R, 4R)-5-acetilo-2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-ilo]fenilo}-5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1749**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**175**);
- 45 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-{3-[4-(2-metoxietilo)piperazina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1750**);
- 50 1-[3-(5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo]piperidina-4-carbonitrilo (I-**1751**);
- 1-[4-(5-{[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo]piperidina-4-carbonitrilo (I-**1752**);
- 55 5-({1-[4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1753**);
- 1-[4-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1754**);
- 60 1-(4-{6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1755**);
- 65 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(3-metiloxetano-3-ilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**1756**);

- 2-[2-(dimetilamino)etoxi]etilo 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**I-1757**);
- 5 2-(1H-imidazol-1-ilo)etilo 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**I-1759**);
- 5-[(4-hidroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-176**);
- 10 1-metilpiperidina-4-ilo 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**I-1762**);
- 15 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-metilo-1,2-benzoxazol-5-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1763**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1-metilo-1H-indazol-6-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1764**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-metilo-1H-indazol-7-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1765**);
- 1-[4-(1,2-benzoxazol-5-ilo)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1766**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{5H,6H,7H,8H-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1767**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{1H-pirrol-3,2-b}piridina-5-ilo)fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1768**);
- 30 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[2-(trifluorometilo)pirimidina-4-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1769**);
- 35 (S)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(4-fluorofenilo)-6-metilo-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1770**);
- (R)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(4-fluorofenilo)-6-metilo-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1771**);
- 40 7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxi-1-((1r, 4r)-4-((1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi)ciclohexano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-6-metilo-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1772**);
- 45 7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxi-1-((1s, 4s)-4-((1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi)ciclohexano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-6-metilo-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1773**);
- (S)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(4-morfolinofenilo)-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1774**);
- 50 (S)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-morfolinofenilo)-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1775**);
- (R)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(4-morfolinofenilo)-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1776**);
- 55 (R)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-morfolinofenilo)-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-1777**);
- 1-(4-((3,3-difluoro-1-metilciclobutilo)metoxi)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1778**);
- 60 (S)-N-(2-bencilo-3-(4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo)-3-oxopropilo)etenosulfonamida (**I-1779**);
- 65 1-(4-(1-(difluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1800**);

- 1-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-1801**);
- 5 5-((4-hidroxi-1-((3R)-3-(1H-pirrol-1-ilo)butanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-177**);
- 5-((4-hidroxi-1-((3S)-3-(1H-pirrol-1-ilo)butanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-178**);
- 10 4-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]benzamida (**I-179**);
- 15 5-[(1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(2-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-18**);
- 5-((4-hidroxi-1-[4-(metoximetilo)benzoilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-180**);
- 20 *N*-{3-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}acetamida (**I-181**);
- 4-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]-*N*-metilbenceno-1-sulfonamida (**I-182**);
- 25 4-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]-*N*-metilbenzamida (**I-184**);
- 5-[(1-Ciclohexanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-189**);
- 30 5-[(1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-19**);
- 35 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-190**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-191**);
- 40 5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluorobutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-192**);
- 5-[[1-(3-etoxipropanoil)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-193**);
- 45 5-[(1-Ciclobutanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-194**);
- 50 5-[(1-Ciclopentanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-195**);
- 5-[[1-(2,2-dimetilpropanoil)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-196**);
- 55 5-[[1-(3,5-dimetilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-197**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(3-metilbenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-198**);
- 60 5-[[4-hidroxi-1-(4-metilbenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-199**);
- 65 5-[[1-(2-fluoro-4-fenilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-2**);

- 5-({1-[3-(aminometilo)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-20**);
- 5 5-({1-(3,4-dimetilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-200**);
- 5-({1-(3-fluoro-4-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-201**);
- 10 5-({1-(2,3-dihidro-1-benzofurano-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-202**);
- 15 5-({1-(3,5-dimetoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-203**);
- 5-({1-(3-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-204**);
- 20 5-({1-(2-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-205**);
- 5-({1-(2-fluoro-3-metilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-206**);
- 25 5-({1-(3,4-difluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-207**);
- 5-({1-(2,5-difluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-208**);
- 30 5-({1-(2,4-difluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-209**);
- 35 5-({1-(3-cloro-4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-210**);
- 5-({1-(3-cloro-4-metilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-211**);
- 40 5-({1-(4-cloro-3-metilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-212**);
- 5-({1-(3,4-diclorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-213**);
- 45 5-({1-(3-cloro-4-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-214**);
- 50 5-({4-hidroxi-1-(2-metilbenzoílo)piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-215**);
- 5-({1-(2,5-dimetilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-216**);
- 55 5-({1-(2,4-dimetilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-217**);
- 5-({1-(5-cloro-2-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-218**);
- 60 5-({1-(4-cloro-2-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-219**);
- 65 3-{5-[(1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}ácido benzoico (**I-22**);

- 5-[[1-(2,3-dimetoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-220**);
- 5 5-[[1-(2,5-dimetoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-221**);
- 5-[[1-(2,4-dimetoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-222**);
- 10 5-[[1-(2,5-diclorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-223**);
- 5-[[1-(2,4-diclorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-224**);
- 15 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-225**);
- 20 5-[[1-(4-cloro-3-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-226**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(5-metilpirazina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-227**);
- 25 5-[[4-hidroxi-1-(piridina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-228**);
- 5-[[1-(1,5-dimetilo-1H-pirazol-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-229**);
- 30 5-[[1-(4-(ciclopropilamino)benzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-23**);
- 35 5-[[1-(dimetilo-1,3-tiazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-230**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1,2,3-tiadiazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-231**);
- 40 5-[[1-(2-amino-4-clorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-232**);
- 5-[[1-(2-amino-5-clorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-233**);
- 45 5-[[1-(2-amino-3-metilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-234**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1,2-oxazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-235**);
- 50 5-[[4-hidroxi-1-(5-metilo-1H-pirazol-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-236**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(4-metilo-1,3-tiazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-237**);
- 55 5-[[4-hidroxi-1-(6-metilpiridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-238**);
- 60 5-[[4-hidroxi-1-[2-(trifluorometilo)pirimidina-5-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-239**);
- 5-[[1-(5-fluoropiridina-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-240**);
- 65

- 5-[[1-(5-etilo-1,3-oxazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-241**);
- 5 5-[[1-(3-fluoro-4-metilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-242**);
- 5-[[1-(3-fluoro-2-metilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-243**);
- 10 5-[[1-(5-fluoro-2-metilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-244**);
- 15 5-[[1-(dimetilo-1,2-oxazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-245**);
- 5-[[1-(2,3-difluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-246**);
- 20 5-[[4-hidroxi-1-(1H-indol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-247**);
- 5-[[1-(4,4-dimetilpentanoil)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-248**);
- 25 5-[[4-hidroxi-1-(oxano-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-249**);
- 1-(4-terc-butilfenilo)-5-[[1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-25**);
- 30 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilo-1H-pirrol-2-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-250**);
- 35 5-[[1-(3,3-difluorociclobutanecarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-251**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(2-fenilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-252**);
- 40 *N*-[[1r, 3r)-3-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-259**);
- 45 5-[[1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(2,4,6-trimetilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-26**);
- 5-[[1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(2,4-diclorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-264**);
- 50 5-[[1-benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-266**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-267**);
- 55 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-268**);
- 60 5-[[1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(propano-2-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-27**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-271**);
- 65 4-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]ácido benzoico (**I-272**);

- 5-({4-hidroxi-1-[4-(trifluorometoxi)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-273**);
- 5 5-({1-[4-(difluorometoxi)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-274**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-276**);
- 10 5-({4-hidroxi-1-[1-(trifluorometilo)ciclopropanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-277**);
- 15 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-279**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-28**);
- 20 5-[[1-(4-clorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-280**);
- 5-[(1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-281**);
- 25 5-[[1-(4-cloroquinolina-7-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-282**);
- 5-[[1-(4-ciclopropoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-283**);
- 30 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N-metilpiperidina-1-carboxamida (**I-284**);
- 35 5-[[1-(2-cloropiridina-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-287**);
- 5-[[1-(2,5-dicloropiridina-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-288**);
- 40 5-[[1-{biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-289**);
- 1-ciclohexilo-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-29**);
- 45 5-({4-hidroxi-1-[3-(trifluorometilo)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-290**);
- 50 5-({4-hidroxi-1-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-291**);
- 2-ciano-N-[(1r, 3r)-3-[4-hidroxi-4-({4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]ciclobutilo]acetamida (**I-292**);
- 55 5-({1-[4-(1,1-difluoroetilo)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-294**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-296**);
- 60 5-({4-hidroxi-1-[4-(4-metilfenoxi)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-3**);
- 65 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(piridina-3-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-30**);

- 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero A (**I-301a**);
- 5 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero B (**I-301b**);
- 10 5-[[1-(4-clorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-302**);
- 15 5-[[1-(3-clorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-303**);
- 5-[[1-(4-ciclopropilbenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-304**);
- 20 5-[[1-(3-cloro-1-metilo-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-305**);
- 5-([1-[4-(difluorometoxi)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-306**);
- 25 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-metilbenzoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-307**);
- 5-[[1-(3-fluoro-4-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-308**);
- 30 5-[[1-(3,4-difluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-309**);
- 5-[[1-(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-metanosulfonilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-31**);
- 35 5-[[1-(2,4-difluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-310**);
- 5-[[1-(3-cloro-4-metoxibenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-311**);
- 40 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-312**);
- 45 5-[[1-(dimetilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-313**);
- 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-314**);
- 50 5-([1-[2-(dimetilamino)-1,3-oxazol-5-carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-315**);
- 5-[[1-(benzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fenoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-316**);
- 55 5-[[1-(2,4-diclorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-317**);
- 60 5-[[1-(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(piridina-4-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-32**);
- 5-[[1-(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3,4-diclorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-33**);
- 65 5-[[1-(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-fluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-330**);

- 4-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N,N-dimetilbenzamida (**I-332**);
- 5 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[4-(pirrolidina-1-carbonilo)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-333**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3,4-dimetoxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-334**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(2,4-difluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-335**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3,5-difluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-337**);
- 15 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benzonitrilo (**I-339**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-34**);
- 4-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benzonitrilo (**I-340**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(4-metoxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-342**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3-fenilfenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-344**);
- 30 1-[3-(2-clorofenilo)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-345**);
- 35 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3-fluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-346**);
- 1-[3-(3-clorofenilo)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-347**);
- 40 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(4-fluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-348**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(4-metanosulfonilfenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-349**);
- 45 1-(4-clorofenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-35**);
- 50 4-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N,N-dimetilbenzamida (**I-350**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[4-(pirrolidina-1-carbonilo)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-351**);
- 55 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3,4-dimetoxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-352**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(2,4-difluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-354**);
- 60 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3,4-difluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-355**);
- 65 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3,5-difluorofenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-357**);

- 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benzonitrilo (**I-359**);
- 5 4-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)benzonitrilo (**I-360**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[3-(dimetilamino)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-361**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[2-metilo-4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-363**);
- 15 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-364**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(piridina-3-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-365**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(pirimidina-5-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-366**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-367**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[2-(morfolina-4-ilo)etoxi]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-368**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-369**);
- 30 N-[2-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)fenilo]metanosulfonamida (**I-370**);
- 35 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(2-metanosulfonilfenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-371**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-hidroxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-372**);
- 40 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(5-fluoropiridina-3-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-373**);
- 45 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[3-(dimetilamino)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-374**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[4-(dimetilamino)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-375**);
- 50 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(dimetilo-1,2-oxazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-377**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(piridina-3-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-378**);
- 55 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(pirimidina-5-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-379**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-38**);
- 60 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-380**);
- 65 4-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N-metilbenzamida (**I-381**);

- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[5-hidroxi-2-(trifluorometoxi)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-382**);
- 5 N-[2-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)fenilo]metanosulfonamida (**I-383**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(2-metanosulfonilfenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-384**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3-hidroxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-385**);
- 15 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[6-(dimetilamino)piridina-3-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-386**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(5-fluoropiridina-3-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-387**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[3-(morfolina-4-carbonilo)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-388**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3,5-dimetilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-389**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[5-fluoro-2-(hidroximetilo)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-390**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(3-fluoro-5-metoxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-391**);
- 30 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida (**I-392**);
- 35 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N,N-dimetilbenzamida (**I-394**);
- 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N-(2-hidroxietilo)benzamida (**I-395**);
- 40 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-396**);
- 45 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[3-(ciclopropilmetoxi)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-397**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[3-(pirrolidina-1-ilo)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-399**);
- 50 4-hidroxi-N-metilo-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-N-(4-fenilfenilo)piperidina-1-carboxamida (**I-4**);
- N-[(1r, 3r)-3-[4-hidroxi-4-({4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]ciclobutilo]etano-1-sulfonamida (**I-40**);
- 55 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{3-[2-(dimetilamino)pirimidina-5-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-400**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[2-(morfolina-4-ilo)pirimidina-5-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-401**);
- 60 1-[3-(5-cloropiridina-3-ilo)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-401**);
- 65 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[3-(morfolina-4-carbonilo)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-402**);

- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[5-fluoro-2-(hidroximetilo)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-403**);
- 5 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(3-fluoro-5-metoxifenilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-404**);
- 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N,N-dimetilbenceno-1-sulfonamida (**I-405**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(1H-indol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-406**);
- 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N,N-dimetilbenzamida (**I-407**);
- 15 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N-metilbenzamida (**I-408**);
- 3-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-N-(2-hidroxietilo)benzamida (**I-409**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(1-metilo-1H-indazol-5-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-410**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[3-(ciclopropilmetoxi)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-411**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[3-(pirrolidina-1-ilo)fenilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-413**);
- 30 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-415**);
- 1-(4-{[ciclohexilo (etilo)amino]metilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-416**);
- 35 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(morfolina-4-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-417**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-{[4-hidroxi-1-(piridina-4-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-418**);
- 40 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[6-(morfolina-4-ilo)piridina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-419**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-420**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-{[4-hidroxi-1-(piridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-421**);
- 50 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[6-(trifluorometilo)piridina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-422**);
- 55 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[3-(trifluorometilo)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-423**);
- 4-hidroxi-N-metilo-4-{[4-oxo-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}piperidina-1-carboxamida (**I-425**);
- 60 5-[(3S, 4S)-1-benzoilo-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-426**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-({2-(dimetilamino)etilo}(metilo)amino)metilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-427**);
- 65

- N*-{1-[(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]piperidina-4-ilo}acetamida (**I-428**);
- 5 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(pirrolidina-1-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-430**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(piperidina-1-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-431**);
- 15 1-[(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]piperidina-4-carbonitrilo (**I-432**);
- 1-4-[[bencilo(metilo)amino]metilo]fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-433**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[(2-metoxietilo)(metilo)amino]metilo)fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-434**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-435**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[metilo(2-metilpropilo)amino]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-436**);
- 30 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-437**);
- 1-{4-[(4-acetilpiperazina-1-ilo)metilo]fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-438**);
- 35 4-[(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]-1λ⁶-4-tiomorfolina-1,1-diona (**I-439**);
- 5-[(1R)-1-[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]etilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-44**);
- 40 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-({[(6-etilpiridina-3-ilo)metilo](metilo)amino]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-440**);
- 2-{1-[(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]piperidina-3-ilo}acetoneitrilo (**I-441**);
- 45 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{[ciclopropilo(oxano-4-ilo)amino]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-442**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{8-oxo-2-azaspiro[4,5]decano-2-ilmetil}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-443**);
- 50 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(pirrolidina-1-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-444**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(piperidina-1-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-445**);
- 55 1-[(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]piperidina-4-carbonitrilo (**I-446**);
- 1-(3-{[bencilo(metilo)amino]metilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-447**);
- 60 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-({[2-(dimetilamino)etilo](metilo)amino]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-448**);
- 65 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]{[(2-metoxietilo)(metilo)amino]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-449**);

- N-(2-{4-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}fenilo)eteno-1-sulfonamida (**I-45**);
- 5 N-{1-[(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]piperidina-4-ilo}acetamida (**I-450**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[4-(dimetilamino)piperidina-1-ilo]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-451**);
- 10 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{[metilo(2-metilpropilo)amino]metilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-452**);
- 15 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-2-ilmetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-453**);
- 1-3-{[4-acetilpiperazina-1-ilo]metilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-454**);
- 20 4-[(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]-1λ⁶-4-tiomorfolina-1,1-diona (**I-455**);
- 2-{1-[(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)metilo]piperidina-3-ilo}acetonnitrilo (**I-456**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-{8-oxo-2-azaspiro[4,5]decano-2-ilmetil}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-457**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[2-(oxano-4-ilo)acetilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-458**);
- 30 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(2-metoxiacetilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-459**);
- 35 N-[(2R)-1-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-ilo]-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilo]eteno-1-sulfonamida (**I-46**);
- 3-[1-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-ilo)-1-oxopropano-2-ilo]-1,3-oxazolidina-2-ona (**I-461**);
- 40 5-[[1-(4,4-difluorociclohexanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-462**);
- 5-[[1-(2-ciclopropilacetilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-463**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-464**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(6-metoxipiridina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-465**);
- 50 1-(4-fluorofenilo)-5-[[1-(6-fluoropiridina-3-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-466**);
- 5-({4-hidroxi-1-[4-(1-hidroxiciclopropilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-467**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(1-hidroxiciclopropilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-468**);
- 60 5-[(3R, 4S)-1-benzoilo-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-469**);
- 5-[[1-(3-cloro-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-47**);
- 65

- 4-hidroxi-N-metilo-4-[[4-oxo-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-470**);
- 5 1-[3-(Ciclopentilamino)fenilo]-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-471**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(morfolina-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-472**);
- 10 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{8-oxabicyclo[3,2,1]octano-3-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-473**);
- 15 4-[(1-[4-(Benciloxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-474**);
- 4-[(1-(4',6-difluoro-[1,1'-bifenilo]-3-ilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-475**);
- 20 N-(3-(5-[(1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)acetamida (**I-476**);
- N-(3-(5-[(1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)-3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonamida (**I-477**);
- 25 1-(3-(5-[(1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)-3-isopropilurea (**I-478**);
- 5-[(1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-(3,3-difluoropirrolidina-1-carbonilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-479**);
- 30 3-[(1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-48**);
- 35 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(1H-pirrololo[3,2-c]piridina-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-480**);
- 4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N-(propano-2-ilo)piperidina-1-carboxamida (**I-481**);
- 40 N-(3,3-Dimetilciclobutilo)-4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxamida (**I-482**);
- 1-(4-Clorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(1H-indol-2-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-483**);
- 45 (R)-5-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-2-ilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-484**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{imidazo[1,2-a]piridina-8-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-485**);
- 50 3-(Pirrolidina-1-ilo)propilo 4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**I-486**);
- 55 5-[(1-{4-[(8aR)-octahidropirrololo[1,2-a]piperazina-2-ilo]benzoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-487**);
- 5-[(4-Hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-488**);
- 60 1-{4-[1-(Difluorometilo)-1H-pirazol-4-ilo]fenilo}-5-[(4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-489**);
- 3-[(1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-7-(4-fluorofenilo)-6-metilo-3H,4H,7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-49**);
- 65

- 1-(4-{2,2-difluoro-7-azaspiro[3,5]nonan-7-ilo}fenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-490**);
- 5 1-{4-[(5-Cloropiridina-2-ilo)oxi]fenilo}-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-491**);
- 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3,3-dimetilurea (**I-492**);
- 10 Propano-2-ilN-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)carbamato (**I-493**);
- 15 3-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-1-(oxano-4-ilo)urea (**I-494**);
- 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-(oxetano-3-ilo)urea (**I-495**);
- 20 4-({1-[4-(3,3-dimetilacetidina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-496**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-497**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(piperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-498**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(piperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-499**);
- 30 1-(3-{[ciclohexilo(etilo)amino]metilo}fenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-5**);
- 35 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-[[4-oxo-1-(4-fenoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxamida (**I-500**);
- 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N-(oxano-4-ilo)piperidina-1-carboxamida (**I-501**);
- 40 (4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-502**);
- 45 (3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)urea (**I-503**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(metilsulfamoil)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-504**);
- 50 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(dimetilsulfamoil)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-505**);
- 1-(4-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-metilurea (**I-506**);
- 55 1-(3-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}fenilo)-3-metilurea (**I-507**);
- 4-[[1-(4-{3,9-Diazaspiro[5,5]undecan-3-ilo}fenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-508**);
- 60 1-(4-Fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-{4-[(3S)-3-hidroxipirrolidina-1-ilo]benzoilo}piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-509**);
- 65 7-[3-(aminometilo)fenilo]-3-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-51**);

- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[3-(pirrolidina-1-ilmetilo)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**510**);
- 5 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**513**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**514**);
- 10 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**515**);
- 15 5-({1-[3-(difluorometoxi)ciclobutanocarbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**516**);
- 5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**517**);
- 20 5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**518**);
- 5-({1-[(3S)-3-(2H,4H,5H,6H-ciclopenta[c]pirazol-2-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**519**);
- 25 3-({1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-7-(5-fluoropiridina-2-ilo)-3H,4H,7H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4-ona (I-**52**);
- 5-({1-[(3R)-3-(2H,4H,5H,6H-ciclopenta[c]pirazol-2-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**520**);
- 30 5-({1-[(3S)-3-(1H,4H,5H,6H-ciclopenta[c]pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**521**);
- 35 5-({1-[(3R)-3-(1H,4H,5H,6H-ciclopenta[c]pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**522**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-(3-{octahidrociclopenta[c]pirrol-2-ilo}butanoílo)piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**523**);
- 40 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3S)-3-{octahidrociclopenta[c]pirrol-2-ilo}butanoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**524**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-{octahidrociclopenta[c]pirrol-2-ilo}butanoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**525**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**526**);
- 50 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-{4-[(2R)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo]benzoílo}piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**527**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-{4-[(2S)-1,1,1-trifluoro-2-hidroxiopropano-2-ilo]benzoílo}piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**528**);
- 55 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(pirrolidina-1-ilmetilo)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**529**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(morfolina-4-ilmetilo)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**530**);
- 60 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**531**);
- 65 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-{5H,6H,7H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazina-2-carbonilo}piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**532**);

- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{4-[(1-metilpiperidina-4-ilo)oxi]benzoílo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-533**);
- 5 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[5-(piperidina-1-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-534**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-535**);
- 10 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-536**);
- 15 5-[(1-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-537**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[4-(piridina-2-iloxi)benzoílo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-538**);
- 20 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[4-(pirimidina-2-iloxi)benzoílo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-539**);
- 4-{3-cloro-4-[4-hidroxi-4-[(1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]piperidina-1-carbonilo]fenilo}-N,N-dimetilbenzamida (**I-54**);
- 25 5-[(1-(1-bencilo-1H-indol-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-540**);
- 5-[(1-(1-bencilo-1H-pirazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-541**);
- 30 5-[(1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-542**);
- 35 5-[(1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-543**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-544**);
- 40 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-545**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-546**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[5-(piridina-2-iloxi)piridina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-547**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(1H-pirazol-1-ilo)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-548**);
- 50 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(1H-pirazol-1-ilo)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-549**);
- 55 5-[(1-{2-cloro-4-[4-(piperidina-1-carbonilo)fenilo]benzoílo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-55**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(4-{2H,3H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazol-7-ilo}benzoílo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-550**);
- 60 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(4-{5H,6H,7H-pirazolo[3,2-b][1,3]oxazina-3-ilo}benzoílo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-551**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(4-{4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo}benzoílo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-552**);
- 65

- 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-(4-{4-metilo-4H,5H,6H,7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo}benzoílo)piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-553**);
- 5 5-([1-(2-amino-4-clorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-554**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[2-(morfolina-4-ilo)-1,3-oxazol-5-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-555**);
- 10 5-([1-(5-ciclopropilo-1,3,4-oxadiazol-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-556**);
- 15 5-([1-(5-bencilo-1,3-oxazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-557**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([1-{1-[(4-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-558**);
- 20 5-([1-{1-[(2,6-difluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-559**);
- 5-([4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoílo)piperidina-4-ilo]metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-56**);
- 25 1-(4-fluorofenilo)-5-([1-{1-[(3-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-560**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([1-{1-[(2-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-561**);
- 30 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-{4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]benzoílo}piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-562**);
- 35 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-{4-[(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)oxi]benzoílo}piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-563**);
- 1-[4-(4-fluorofenilo)fenilo]-5-([4-hidroxi-1-(piperazina-1-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-564**);
- 40 N-[(1s, 3s)-3-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]prop-2-enamida (**I-568**);
- 45 N-[(1S,3R)-3-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclopentilo]prop-2-enamida (**I-569**);
- 5-([4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoílo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-57**);
- 50 N-[(1R, 3S)-3-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclopentilo]prop-2-enamida (**I-570**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(2R)-1-(prop-2-enoílo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-574**);
- 55 N-[(1r, 4r)-4-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclohexilo]prop-2-enamida (**I-575**);
- 60 N-[(1s, 4s)-4-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclohexilo]prop-2-enamida (**I-576**);
- 6- N-[(1s, 3s)-3-[2-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo]ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-578**);
- 65 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(2S)-2-metilo-1-(prop-2-enoílo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-579**);

- 1-bencilo-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-58**);
- 5 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(2R)-2-metilo-1-(prop-2-enoilo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-580**);
- N*-[(1r, 3r)-3-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]acetamida (**I-582**);
- 10 5-((1-(3-(aminometilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-585**);
- 15 5-((1-(4-(1-(aminometilo)ciclopropilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona clorhidrato (**I-586**);
- N*-((1-(4-(4-(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)ciclopropilo)metilo]acetamida (**I-587**);
- 20 *N*-metilo-*N*-[(1r, 3r)-3-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-589**);
- 1-*terc*-butilo-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-59**);
- 25 1-*terc*-butilo-5-({4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-60**);
- N*-metilo-*N*-[(1s, 3s)-3-(4-{[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo}-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-600**);
- 30 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(3-((3-hidroxi-3-metilo-pirrolidina-1-ilo)metilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-601**);
- 35 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-{3-[1-(pirrolidina-1-ilo)etilo]benzoilo}piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-602**);
- 5-([1-[(5-bencilo-1H-pirazol-4-ilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-603**);
- 40 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-(4-{5-metilo-2,5-diazabicciclo[2,2,1]heptano-2-ilo}benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-604**);
- 45 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-(1-metilpiperidina-4-ilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-605**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-606**);
- 50 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-(4-{octahidro-1H-pirido[1,2-a]piperazina-2-ilo}benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-607**);
- 5-([1-(4-[(9aR)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]piperazina-2-ilo]benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-608**);
- 55 5-([1-(4-[(9aS)-octahidro-1H-pirido[1,2-a]piperazina-2-ilo]benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-609**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(propano-2-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-61**);
- 60 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[[4-(piridina-2-ilo)pi]piperidina-1-ilo]carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-610**);
- 65 5-((1-(4-(5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-1 (4H)-ilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-611**);

- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{4-[4-(hidroximetilo)-1H-pirazol-1-ilo]benzoilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**612**);
- 5-((1-(4-(4-(aminometilo)-1H-pirazol-1-ilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**613**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-(1-[4-hidroxi-1-[(4-metoxifenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]etilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**614**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-(1-[4-hidroxi-1-[(4-metoxifenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]etilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**615**);
- 5-(1-(1-(3-(aminometilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)etilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona clorhidrato (I-**616**);
- 5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**617**);
- 4-hidroxi-4-[[1-(4-metoxifenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-**618**);
- 4-hidroxi-4-[[1-(4-hidroxifenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-**619**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(propano-2-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**62**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**620**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(3-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**621**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**622**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(3-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**623**);
- 5-(1-(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)etilo)-1-(4-metoxifenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**624**);
- 5-{1-[4-hidroxi-1-(4-metoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]etilo}-1-(4-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**625**);
- 1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**626**);
- 1-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**627**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(6-fluoropiridina-3-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**628**);
- 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-ciclopropilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**629**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo)metilo)-3-metilo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**63**);
- 1-(4-bromofenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**630**);
- 1-(3-bromo-4-clorofenilo)-5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**631**);
- 1-(4-fluoro-3-hidroxifenilo)-5-[[1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-

pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**632**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-fluoro-3-(3-metoxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**633**);

5-[(1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluoro-3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**634**);

1-(3-amino-4-fluorofenilo)-5-[(1-(4-fluorofenilo)carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**635**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-fluoro-3-(3-idroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**636**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-fluoro-3-[(3S)-3-idroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**637**);

5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-fluoro-3-[(3R)-3-idroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**638**);

1-[4-fluoro-3-(morfolina-4-ilo)fenilo]-5-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**639**);

5-[(4-idroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo)metilo]-3-metilo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**64**);

1-(4-fluoro-3-(hidroximetilo)fenilo)-5-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**640**);

5-[(1-[4-(difluorometoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-fluoro-3-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**641**);

1-[4-fluoro-3-(hidroximetilo)fenilo]-5-[(4-idroxi-1-[4-(piridina-2-iloxi)benzoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-642);

1-(Bifenilo-4-ilo)-5-[(4-idroxi-1-(2-morfolinooxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**643**);

5-[(1-[4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**644**);

5-[(1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**645**);

5-[(1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**646**);

5-[(4-idroxi-1-[3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**648**);

5-[(4-idroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**649**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-idroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**65**);

5-[(4-idroxi-1-[(3R)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**650**);

1-[4-(4-fluorofenilo)fenilo]-5-[(4-idroxi-1-[3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**652**);

1-[4-(4-fluorofenilo)fenilo]-5-[(4-idroxi-1-[(3R)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**653**);

1-[4-(4-fluorofenilo)fenilo]-5-[(4-idroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-

- 1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-654**);
- 5 4-([1-[4-(4-fluorofenilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)-4-hidroxi-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida (**I-655**);
- 5-((1-(1-acrilolacetidina-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(bifenilo-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-657**);
- 10 N-[(1*r*, 3*r*)-3-(4-hidroxi-4-([4-oxo-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-658**);
- 5-([4-hidroxi-1-[(2*S*)-2-metilo-1-(prop-2-enoilo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-659**);
- 15 1-(4-fluorofenilo)-5-([4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-66**);
- 5-([4-hidroxi-1-[(2*R*)-2-metilo-1-(prop-2-enoilo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-660**);
- 20 pirrolidina-3-ilmetilo 4-hidroxi-4-([4-oxo-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato (**I-661**);
- 25 N-(4-fluoropirrolidina-3-ilo)-4-hidroxi-4-([4-oxo-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-662**);
- N-[(3*R*)-4-fluoropirrolidina-3-ilo]-4-hidroxi-4-([4-oxo-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-663**);
- 30 N-[(3*S*)-4-fluoropirrolidina-3-ilo]-4-hidroxi-4-([4-oxo-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-664**);
- 5-((1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2-(hidroximetilo)bifenilo-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-665**);
- 35 5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-(hidroximetilo)-4-fenilfenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-666**);
- 40 5-([4-hidroxi-1-[(morfolina-4-ilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-(hidroximetilo)-4-fenilfenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-667**);
- 1-[3-(Aminometilo)-4-fenilfenilo]-5-([1-ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-668**);
- 45 5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-[(dimetilamino)metilo]-4-fenilfenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-669**);
- 5-([4-hidroxi-1-[(3*R*)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-67**);
- 50 5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-[[2-(propano-2-ilo)etilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-670**);
- 55 5-([1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-[[2-(propano-2-ilo)etilo]amino]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-671**);
- 5-([4-hidroxi-1-[(4-metilfenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-[2-(2-hidroxietoxi)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-672**);
- 60 5-([1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(3-metilo-1H-1,2,4-triazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-673**);
- 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2'-(2-(dimetilamino)etilamino)bifenilo-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-674**);
- 65 5-([1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(pirrolidina-3-ilo)fenilo]fenilo-

- 1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-675);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4-[2-(dimetilamino)etoxi]-3-fluorofenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-676);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{2-[2-(dimetilamino)etoxi]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-677);
- 10-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)oxi]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-678);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-{[(3R)-1-metilpirrolidina-3-ilo]oxi}fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-679);
- 15-[(4-hidroxi-1-{[(3R)-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-68);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-{[(3S)-1-metilpirrolidina-3-ilo]oxi}fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-680);
- 20-[(1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-(1-(2,2-difluoroetilo)piperidina-4-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-681);
- 25-4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({1-[4-(oxano-4-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (I-682);
- 4-[(1-{4-[1-(2,2-difluoroetilo)piperidina-4-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-683);
- 30-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{6-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidina-1-ilo]piridina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-684);
- 35-[(1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-(6-(3-(metilamino)pirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-685);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{6-[(3S)-3-hidroxipirrolidina-1-ilo]piridina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-686);
- 40-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{6-[(3R)-3-hidroxipirrolidina-1-ilo]piridina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-687);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4-[3-(metilamino)pirrolidina-1-ilo]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-688);
- 45-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4-[(3S)-3-(metilamino)pirrolidina-1-ilo]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-689);
- 5-[(4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-69);
- 50-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{4-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidina-1-ilo]fenilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-690);
- 55-1-[4-[3-(3-aminooxetano-3-ilo)fenilo]fenilo]-5-[(1-ciclopropanecarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-691);
- 5-[(1-{4-(4-fluorofenilo)carbonilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(1-metilacetidina-3-ilo)oxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-692);
- 60-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(4-fluorooxan-4-ilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-693);
- 1-{4-[(4,4-difluorociclohexilo)oxi]fenilo}-5-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-694);
- 65-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(4,4-difluorociclohexilo)oxi]fenilo]-

- 1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-695**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(1-fluorociclobutilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-696**);
- 1-(4-(4,4-difluorociclohexiloxi)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-metilpiperazina-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-697**);
- 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2-(piperazina-1-ilo)bifenilo-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-698**);
- 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-699**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoílo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-(piridina-2-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-70**);
- 1-[4-(4,4-difluoropiperidina-1-ilo)fenilo]-5-[[4-hidroxi-1-(4-metilbenzoílo) pependin-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-700**);
- 1-[3-cloro-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-5-[(1-ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-701**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-(morfolina-4-ilo)-4-fenilfenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-702**);
- 5-[[1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-703**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(1-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-704**);
- 1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-({1-[4-(difluorometoxi)benzoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-705**);
- 4-((7-(4-fluorofenilo)-4-oxo-6-fenilo-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-3(7H)-ilo)metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-706**);
- 1-[4-(dimetilamino)fenilo]-5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-707**);
- 5-[[4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-(piridina-2-ilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-71**);
- 1-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)-5-((1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-711**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-712**);
- 5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[4-(1-hidroxiciclopropilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-713**);
- 5-(((3R, 4R)-1-benzoílo-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-716**);
- 5-(((3S, 4R)-1-benzoílo-3-fluoro-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-717**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-((1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi)benzoílo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-719**);
- 5-((4-hidroxi-1-[(3R)-3-fenilbutanoílo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-72**);
- 5-(1-(1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)-2-hidroxietilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-

d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-720**);

8-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-8-hidroxiotahidro-4H-quinolizina-4-ona (**I-721**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-metoxiciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-722**);

4-(4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)-1 Ω -tiano-1,1-diona (**I-723**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-724**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-(1-metilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-725**);

5-[[1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-726**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-727**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-728**);

5-[[4-hidroxi-1-(4-fenoxibenzoilo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-73**);

5-((1-[(3R)-3-(3-cloro-1H-pirazol-1-ilo)-4,4-difluorobutanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-731**);

5-((1-[(3S)-3-(3-cloro-1H-pirazol-1-ilo)-4,4-difluorobutanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-732**);

5-((1-[(3R)-3-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)-4,4-difluorobutanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-733**);

5-((1-[(3S)-3-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)-4,4-difluorobutanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-734**);

5-((1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-735**);

5-((1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-736**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexilo]carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-737**);

1-(4-fluorofenilo)-5-[[4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexilo]carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-738**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-739**);

5-((4-hidroxi-1-[4-(1H-imidazol-1-ilmetilo)benzoilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-74**);

1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-740**);

5-((4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-741**);

5-((4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-

- 1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**742**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**743**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(5-fluoropiridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**744**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-1-metilo-4-(piridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**745**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-1-metilo-4-(piridina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**746**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(pirimidina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**747**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(pirimidina-2-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**748**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(piridina-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**749**);
- 5-({4-hidroxi-1-[4-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-ilmetilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**75**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(piridina-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**750**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(piridina-4-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**751**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(piridina-4-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**752**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**753**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**754**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**755**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**756**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**757**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**758**);
- 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**759**);
- 5-[[1-(2-bencilbenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**76**);
- 5-({1-[(2R)-2-bencilacetidina-1-carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**760**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**761**);

- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{1-metilo-1H,4H,5H,6H,7H-pirazolo[3,4-c]piridina-6-carbonilo}piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**762**);
- 5 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**763**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**764**);
- 10 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**765**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)amino]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**766**);
- 15 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(fenilamino)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**767**);
- 20 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(fenilamino)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**768**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(ciclopropilamino)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**769**);
- 25 5-[(1-[3-(3-fluorofenilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**77**);
- 5-[(1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[(3,3-difluorociclobutilo)metoxi]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**770**);
- 30 1-(4-clorofenilo)-5-[(1-[(2-ciclopropilamino)-1,3-oxazol-5-ilo]carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**771**);
- 35 1-(4-clorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(1-metilo-1H-pirazol-4-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**772**);
- 5-[(1-(3-(3-aminopropoxi)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-clorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**774**);
- 40 5-[(4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**775**);
- 45 5-[(1-[(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-ilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**776**);
- (S)-1-(4-(hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-2 (6H)-ilo)fenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**777**);
- 50 (R)-1-(4-(hexahidro-1H-pirido[1,2-a]pirazina-2 (6H)-ilo)fenilo)-5-[(4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**778**);
- 5-[(1-[(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-ilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**779**);
- 55 5-[(1-[3-(4-fluorofenilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**78**);
- 5-[(1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**780**);
- 60 5-[(4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**781**);
- 65 5-[(4-hidroxi-1-(1-metilciclobutanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**782**);

- (R)-5-((1-(ciclohexanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**783**);
- 5 1-(4-{3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-ilo}fenilo)-5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol)-1-ilo]butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**784**);
- 1-(4-{3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-ilo}fenilo)-5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol)-1-ilo]butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**785**);
- 10 1-(4-(4,4-difluorociclohexilamino)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**786**);
- 15 N-(4'-(4-((1-(4-etinilfenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)bifenilo-2-ilo)etenosulfonamida (I-**787**);
- 5-([1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-(morfolina-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**788**);
- 20 5-([1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-[3-(morfolina-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**789**);
- 5-{[4-hidroxi-1-(2-metilo-4-fenilbutanoilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**79**);
- 25 1-(3-{3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-ilo}fenilo)-5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol)-1-ilo]butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**790**);
- 1-(3-{3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-ilo}fenilo)-5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol)-1-ilo]butanoilo}-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**791**);
- 30 (R)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-3H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona (I-**792**);
- 35 (S)-3-((1-(4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-3H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona (I-**793**);
- 7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxi-1-(trans-4-((1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)oxi)ciclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona (I-**794**);
- 40 1-(4-etilfenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-(1-metilpiperidina-4-ilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**795**);
- 45 (R)-5-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**796**);
- (S)-5-((1-(4,4-difluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**797**);
- 50 5-([1-[(1-Ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-ciclopropilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**798**);
- 1-(4-ciclopropilfenilo)-5-((4-hidroxi-1-(2-metiloxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**799**);
- 55 5-([1-(2-bencilciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**80**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(2S)-1-(prop-2-inoil)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**803**);
- 60 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(trans-4-(5-metilisoxazol-3-ilamino)ciclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**806**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(cis-4-(5-metilisoxazol-3-ilamino)ciclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-**807**);
- 65

- 5-[[4-hidroxi-1-(2-metoxi-3-fenilpropanoil)piperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-81**);
- 5 4-[[1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-810**);
- 4-[[1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-811**);
- 10 4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)ácido benzoico (**I-812**);
- 15 N-[(2R)-1-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo]-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilo]eteno-1-sulfonamida (**I-814**);
- 15 *Anti*-5-((4-Hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero A (**I-815a**);
- 20 *Syn*-5-((4-Hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero B (**I-815b**);
- 5-((1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((3-hidroxi-1-metilacetidina-3-ilo)metoxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-816**);
- 25 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(4,4-difluorociclohexilo)oxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-817**);
- 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-818**);
- 30 5-[[1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[4-(morfolina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-819**);
- 35 5-[[4-hidroxi-1-(4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanoílo)piperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-82**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{1H,4H,6H,7H-pirano[4,3-c]pirazol-1-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-820**);
- 40 5-[[1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(piperidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-821**);
- 5-[[1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(piperidina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-822**);
- 45 1-(3-[[2-(dimetilamino)etilo](metilo)amino]fenilo)-5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-823**);
- 50 1-[4-fluoro-3-(piperazina-1-ilo)fenilo]-5-[[1-(4-fluorobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-824**);
- 5-[[1-[4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-825**);
- 55 5-[[1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-826**);
- 5-[[1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-827**);
- 60 5-[[1-[4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-828**);
- 65 5-[[1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-829**);

- 2-(2-{4-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}fenilo)acetonitrilo (**I-83**);
- 5 5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-830**);
- 5-({4-hidroxi-1-[1-(prop-2-enoilo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-831**);
- 10 5-({4-hidroxi-1-[1-(prop-2-enoilo)acetidina-2-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-832**);
- 15 5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3S)-3-hidroxi-3-met-104 5 ilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-833**);
- 5-({1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-834**);
- 20 5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3S)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-835**);
- 5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-836**);
- 25 5-({4-hidroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3S)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-837**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(3S)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-838**);
- 30 5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3S)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-839**);
- 35 1-(2-{4-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}fenilo)ciclopropano-1-carbonitrilo (**I-84**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(3R)-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-{4-[(3R)-3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-840**);
- 40 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[4-[(3S)-pirrolidina-3-iloxi]fenilo]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-841**);
- 45 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-[4-[(3R)-pirrolidina-3-iloxi]fenilo]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-842**);
- 5-((1-(Ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(piperidina-4-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-843**);
- 50 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-844**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-{6-[3-(metilamino)pirrolidina-1-ilo]piridina-3-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-845**);
- 55 1-(4-ciclobutilfenilo)-5-{[4-hidroxi-1-(2-metilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-846**);
- 1-(4-ciclobutilfenilo)-5-{[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-847**);
- 60 3-{[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo}-7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrololo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-849**);
- 65 5-({1-[4-(4-clorofenoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-85**);

- 3-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-7-(4-fluorofenilo)-6-metilo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (I-**850**);
- 5 5-({1-[4-(difluorometoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-[4-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**851**);
- 10 5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-[4-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**852**);
- 15 5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(piridina-2-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-[4-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**853**);
- 1 1-[4-(acetidina-1-ilmetilo)fenilo]-5-([1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**854**);
- 15 1-[4-(acetidina-1-ilmetilo)fenilo]-5-([1-[(3R)-4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**855**);
- 20 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-[2-(dimetilamino)etoxi]-4-fenilfenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**856**);
- 25 5-({1-[4-(4-fluorofenoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**86**);
- 30 5-({4-hidroxi-1-[(3S)-4,4,4-trifluoro-3-fenilbutanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**861**);
- 35 5-({1-[4-(4-bromofenoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**87**);
- 40 5-({4-hidroxi-1-[4-(4-hidroxifenoxi)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**88**);
- 45 5-({4-hidroxi-1-[4-(3-hidroxifenoxi)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**89**);
- 50 5-[(4-hidroxi-1-[4-[(pirimidina-2-iloxi)metilo]benzoilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**9**);
- 55 5-({1-[4-(3-clorofenoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**90**);
- 60 5-({1-[4-(3-bromofenoxi)benzoilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**91**);
- 65 1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-([1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**910**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(5-metilo-1,3,4-oxadiazol-2-ilo)benzoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**911**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3S)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**912**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(3R)-4,4,4-trifluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**913**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**915**);
- 5-({4-hidroxi-1-[2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**916**);
- 5-({4-hidroxi-1-[(1r, 3r)-3-(piridina-2-iloxi)ciclobutanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-**917**);

- 5-({1-[(3S)-4,4-difluoro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-918**);
- 5 1-(4-clorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[4-(4H-1,2,4-triazol-4-ilo)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-919**);
- 5-({4-hidroxi-1-(4-[(5-(trifluorometilo)piridina-2-ilo)oxi]benzoílo)piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-92**);
- 10 1-(4-clorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[6-[(1-metilpirrolidina-3-ilo)oxi]piridina-3-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-920**);
- 15 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[1-metilo-3-(1H-pirazol-1-ilmetilo)-1H-pirazol-4-carbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-921**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{4-[(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)oxi]piperidina-1-carbonilo}piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-922**);
- 20 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-{4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]piperidina-1-carbonilo}piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-923**);
- N-[(1r, 4r)-4-(4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclohexilo]acetamida (**I-924**);
- 25 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1s, 4s)-4-(oxano-4-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-925**);
- 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1r, 4r)-4-(oxano-4-iloxi)ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-926**);
- 30 4-[(1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-928**);
- 35 5-({4-hidroxi-1-[4-(piridina-3-iloxi)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-93**);
- 5-({4-hidroxi-1-[4-(4-metoxifenoxi)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-94**);
- 40 5-({4-hidroxi-1-[4-(3-metilfenoxi)benzoílo]piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-95**);
- N-[(1r, 3r)-3-(4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-950**);
- 45 N-[(1R,2S)-2-(4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-952**);
- 50 N-[(1r, 3r)-3-[2-(4-[(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxipiperidina-1-ilo)-2-oxoetilo]ciclobutilo]prop-2-inamida (**I-958**);
- 4-{4-[4-hidroxi-4-({1-metilo-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carbonilo]fenoxi}benzonitrilo (**I-96**);
- 55 1-(3-aminofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-964**);
- 1-(4-aminofenilo)-5-[(1-ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo}metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-965**);
- 60 4-((1-(4-fluoro-3-(piperazina-1-ilo)fenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-966**);
- 65 4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-({4-oxo-1-[4-(piperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-967**);

- 4-[(1-{4-[(3R, 4R)-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidina-1-ilo]fenilo}-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-968**);
- 5 1-[4-cloro-3-(morfolina-4-ilo)fenilo]-5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-969**);
- 5-({1-[4-(3,4-dimetilfenoxi)benzoilo]-4-hidroxi-piperidina-4-ilo}metilo)-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-97**);
- 10 5-[(1-benzoilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-[3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-970**);
- 15 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-fluoro-3-[(3S)-3-metoxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-971**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-fluoro-3-[(3R)-3-metoxi-3-metilpirrolidina-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-972**);
- 20 5-{5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo}-2-(4-metilpiperazina-1-ilo)benzonitrilo (**I-973**);
- 4-((1-(3-[(3R, 4R)-3-fluoro-4-hidroxi-pirrolidina-1-ilo]fenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-974**);
- 25 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-975**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1-(4-{2H,4H,6H,7H-pirano[4,3-c]pirazol-2-ilo}fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-976**);
- 30 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[4-(2-hidroxi-etoxi)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-977**);
- 35 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[3-(morfolina-4-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-978**);
- 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-hidroxi-fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-980**);
- 40 5-[[1-(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carbonilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1-{4-[(1-fluorociclobutilo)metoxi]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-981**);
- 45 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((1-hidroxiciclobutilo)metoxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-982**);
- 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-metilo-1H-imidazol-4-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-983**);
- 50 1-[4-(1,5-dimetilo-1H-imidazol-2-ilo)fenilo]-5-[[1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-984**);
- 5-((1-(2-ciclopropiloxazol-5-carbonilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(piridina-3-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-985**);
- 55 5-[[1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(4-metilo-1H-imidazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-987**);
- 5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1-[4-(2-metilo-1H-imidazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-988**);
- 60 5-((1-(4-(difluorometoxi)benzoilo)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-(hidroximetilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-989**);
- 65 5-[[1-(3-ciclopropilo-3-fenilpropanoil)-4-hidroxi-piperidina-4-ilo]metilo]-1-metilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-99**);

1-(4-fluoro-3-(hidroximetilo)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-(pirimidina-2-iloxi)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-990**);

4-hidroxi-4-((1-(4-(1-isopropilpiperidina-4-ilo)fenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**I-992**);

5-[[1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-1-[3-(piperidina-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-993**);

4-hidroxi-N,N-dimetilo-4-((4-oxo-1-[4-(piperidina-4-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-994**);

(R)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero A (**I-995**);

(S)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero B (**I-996**);

5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**I-996a**);

(S)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, enantiómero A (**I-997**);

(R)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, enantiómero B (**I-998**);

5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-998a**); y

1-[4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-ilo]carbonilo]fenilo]-1H-pirazol-4-ácido carboxílico (**I-999**).

[0112] En otra realización, los compuestos de Fórmula (I) son enantiómeros. En algunas realizaciones, los compuestos son el (S)-enantiómero. En otras realizaciones, los compuestos son el (R)-enantiómero. En otras realizaciones más, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser enantiómeros (+) o (-).

[0113] Debe entenderse que todas las formas isoméricas se incluyen dentro de la presente invención, incluyendo mezclas de los mismos. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede estar en la configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans. Todas las formas tautoméricas también están destinadas a ser incluidas.

[0114] Los compuestos de la invención, y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros y profármacos de los mismos pueden existir en su forma tautomérica (p. ej., como una amida o éter imino). Todas estas formas tautoméricas se contemplan aquí como parte de la presente invención.

[0115] Los compuestos de la invención pueden contener centros asimétricos o quirales, y, por lo tanto, existir en diferentes formas estereoisoméricas. Se pretende que todas las formas estereoisoméricas de los compuestos de la invención, así como sus mezclas, incluidas las mezclas racémicas, formen parte de la presente invención. Además, la presente invención abarca todos los isómeros geométricos y posicionales. Por ejemplo, si un compuesto de la invención incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, tanto las formas cis como las trans, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención. Cada compuesto aquí descrito incluye todos los enantiómeros que se ajustan a la estructura general del compuesto. Los compuestos pueden estar en forma racémica o enantioméricamente pura, o cualquier otra forma en términos de estereoquímica. Los resultados del ensayo pueden reflejar los datos recopilados para la forma racémica, la forma enantioméricamente pura o cualquier otra forma en términos de estereoquímica.

[0116] Las mezclas diastereoméricas se pueden separar en sus diastereómeros individuales sobre la base de sus diferencias fisicoquímicas por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, tales como, p. ej., por cromatografía y/o cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo la mezcla enantiomérica en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo apropiado (por ejemplo, auxiliar quiral tal como un alcohol quiral o cloruro de ácido de Mosher), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales a los correspondientes enantiómeros puros. Además, algunos de los compuestos de la invención pueden ser atropisómeros (por ejemplo, biarilos sustituidos) y se consideran parte de esta invención. Los enantiómeros también se pueden separar mediante el uso de una columna de HPLC quiral.

[0117] También es posible que los compuestos de la invención puedan existir en diferentes formas tautoméricas, y todas esas formas están abarcadas dentro del alcance de la invención. Además, p. ej., todas las formas de ceto-enol e imina-enamina de los compuestos están incluidas en la invención.

[0118] Todos los estereoisómeros (p. ej., isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluidos los de las sales, solvatos, ésteres y profármacos de los compuestos, así como las sales, solvatos y ésteres de los profármacos), como los que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en varios sustituyentes, incluidas las formas enantioméricas (que pueden existir incluso en ausencia de carbonos asimétricos), se contemplan formas rotoméricas, atropisómeros y formas diastereoméricas dentro del alcance de esta invención, como son isómeros posicionales (como, p. ej., 4-piridilo y 3-piridilo). (p. ej., si un compuesto de Fórmula (I) incorpora un doble enlace o un anillo fusionado, las formas cis y trans, así como las mezclas, están incluidas dentro del alcance de la invención. Además, p. ej., todas las formas de cetoenol e imina-enamina de los compuestos se incluyen en la invención.) Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, p. ej., estar sustancialmente libres de otros isómeros, o pueden mezclarse, p. ej., como racematos o con todos los demás u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones de IUPAC 1974. El uso de los términos "sal", "solvato", "éster", "profármaco" y similares, se aplica igualmente a la sal, solvato, éster y profármaco de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, isómeros posicionales, racematos o profármacos de los compuestos de la invención.

[0119] Los compuestos de Fórmula I pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de Fórmula en el presente documento incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario.

[0120] La presente invención se refiere a compuestos que son moduladores de USP7. En una realización, los compuestos de la presente invención son inhibidores de USP7.

[0121] La invención se refiere a compuestos como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, solvatos, estereoisómeros, o tautómeros de los mismos, y composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos como se describe aquí, o sales, hidratos, solvatos, estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, o tautómeros de los mismos.

Método de síntesis de los compuestos

[0122] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una variedad de métodos, que incluyen la química estándar. Las rutas sintéticas adecuadas se representan en los Esquemas dados a continuación.

[0123] Los compuestos de Fórmula (I) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica de la síntesis orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas sintéticos. En los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean cuando sea necesario de acuerdo con los principios generales o la química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con métodos estándar de síntesis orgánica (TW Greene y PGM Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tercera edición, Wiley, Nueva York 1999). Estos grupos se eliminan en un paso conveniente de la síntesis del compuesto utilizando métodos que son fácilmente evidentes para los expertos en la materia. Los procesos de selección, así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución, deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de Fórmula (I).

[0124] Los expertos en la materia reconocerán si existe un estereocentro en los compuestos de Fórmula (I). Por consiguiente, la presente invención incluye ambos estereoisómeros posibles (a menos que se especifique en la síntesis) e incluye no solo compuestos racémicos sino también los enantiómeros y/o diastereómeros individuales. Cuando se desea un compuesto como un único enantiómero o diastereómero, puede obtenerse por síntesis estereoespecífica o por resolución del producto final o cualquier intermedio conveniente. La resolución del producto final, un intermedio o un material de partida puede verse afectada por cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, p. ej., "Stereochemistry of Organic Compounds" del Eliel, SH Wilen y LN Mander (Wiley-Interscience, 1994).

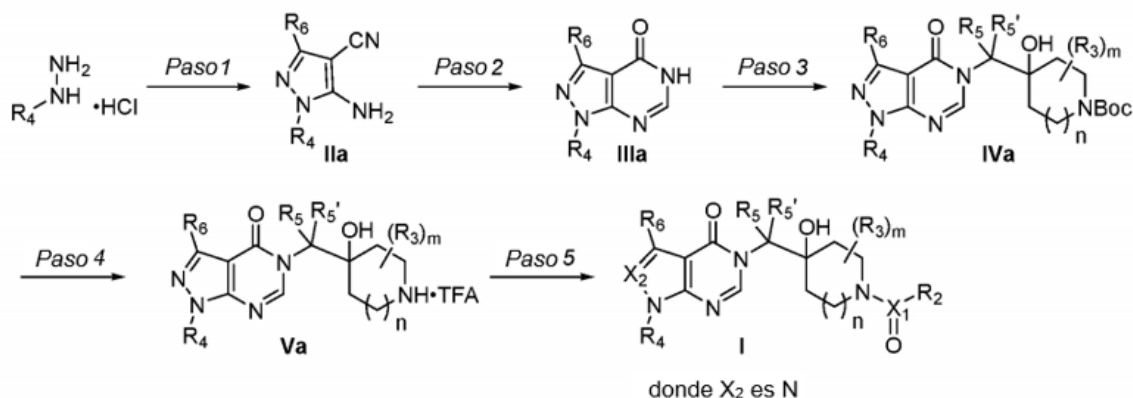
[0125] Los compuestos descritos en el presente documento pueden estar hechos de materiales de partida disponibles en el comercio o se pueden sintetizar mediante procesos orgánicos, inorgánicos, y/o enzimáticos conocidos.

Preparación de compuestos

[0126] Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de varias maneras bien conocidas por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica. A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de la química orgánica sintética, o variaciones al respecto, tal como aprecian los expertos en la materia. Los métodos preferidos incluyen, pero no se limitan a, los métodos descritos a continuación. Los compuestos de la presente

invención pueden sintetizarse siguiendo los pasos descritos en los Esquemas generales 1,2,3 y 4 que comprenden diferentes secuencias de ensamblaje de Intermedios **Ila**, **Ilb**, **IIla**, **IIlb**, **IIlx**, **IVa**, **IVb**, **IVx**, **Va**, **Vb**, **Vx**, **VIIx** y **VIIIx**. Los materiales de partida están disponibles comercialmente o se realizan mediante procedimientos conocidos en la literatura informada o como se ilustra

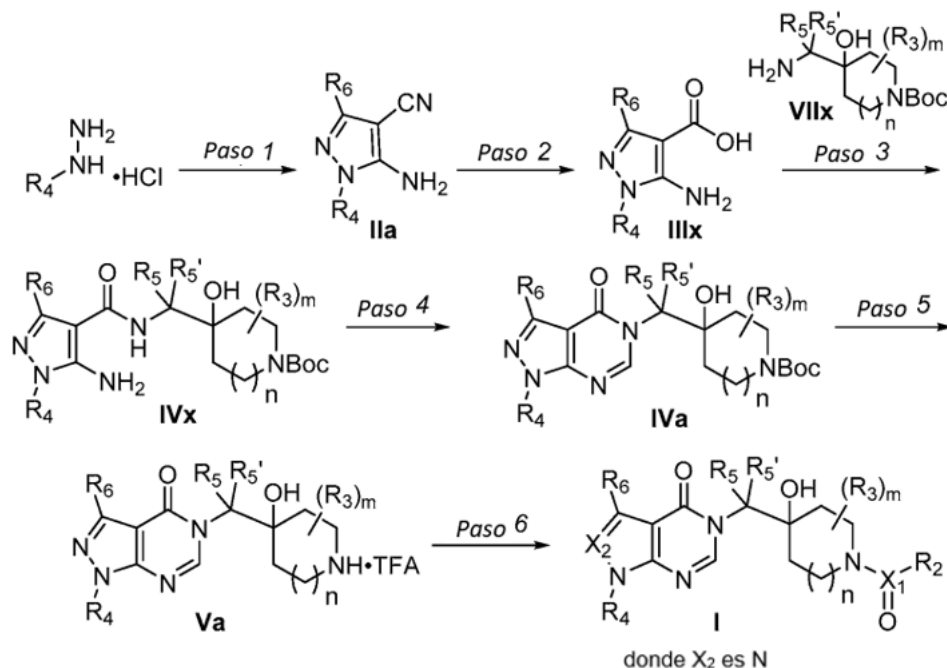
Esquema general 1



en donde R_2 - R_6 , X_1 , m y n se definen como en la Fórmula (I).

[0127] La forma general de la preparación de moléculas diana de Fórmula (I) mediante el uso de los intermedios **Ila**, **IIla**, **IVa**, y **Va** se describió en el Esquema General 1. La ciclación de un hidrocloruro de hidrazina (o la hidrazina) con un 2-(etoximetilideno)propanodinitrilo opcionalmente usando una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en disolvente, es decir, etanol, a temperaturas elevadas proporciona el intermediario **Ila**. El intermediario **IIla** se prepara luego por ciclación de nitrilo **Ila** y ácido fórmico en presencia de una cantidad catalítica de agua a una temperatura elevada. Alternativamente, se puede obtener el intermediario **IIla** tratando **Ila** con un ácido fuerte, es decir, ácido sulfúrico, para obtener un intermediario de amida que luego se cicla a la pirazolo pirimidina **IIla** con ortoformiato de trietilo y anhídrido acético a una temperatura elevada. La adición nucleófila de **IIla** a un intermediario de terc-butilo-1,6-[3]-dioxo-8-azaspiro[2,7] decano-7-ona en un disolvente, es decir, dimetilformamida (DMF) a temperatura elevada proporciona **IVa**. La desprotección del Intermedio **IVa** usando un ácido fuerte como el ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente, es decir, el diclorometano (DCM) produce **Va**. La acilación del Intermedio **Va** para producir un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es C, se puede lograr por acoplamiento de un ácido en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, es decir, [bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido de hexafluorofosfato (HATU), o *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilo-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, *p. ej.*, diclorometano o DMF para proporcionar compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, el intermedio **Va** puede acilarse con un cloruro de ácido o cloruro de carbamoilo usando una base, es decir, trietilamina o DIPEA, y opcionalmente en disolvente para producir un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es C. Para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es S o S(O), el intermedio **Va** se trata con un cloruro de sulfonilo o un cloruro sulfinico y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, es decir, diclorometano, DMF para proporcionar el producto deseado de Fórmula (I).

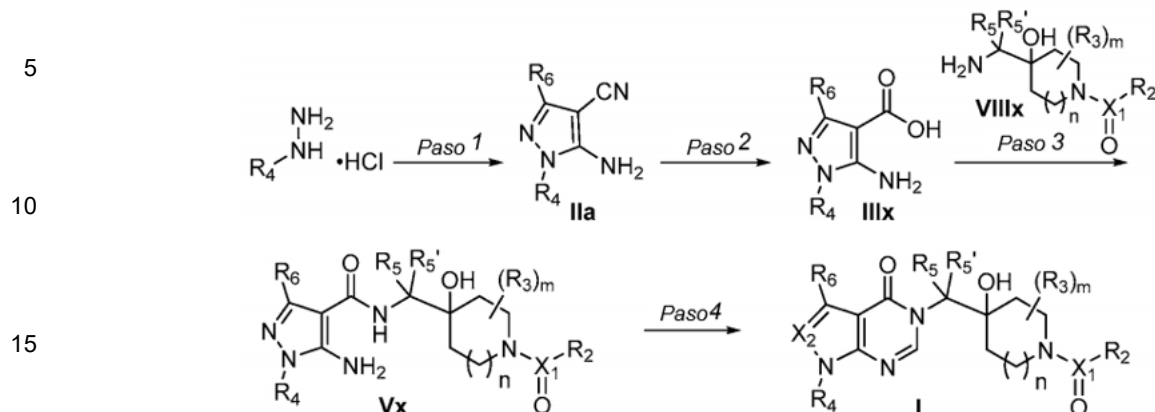
Esquema general 2



en donde R_2 - R_6 , X_1 , m y n se definen como en la Fórmula (I).

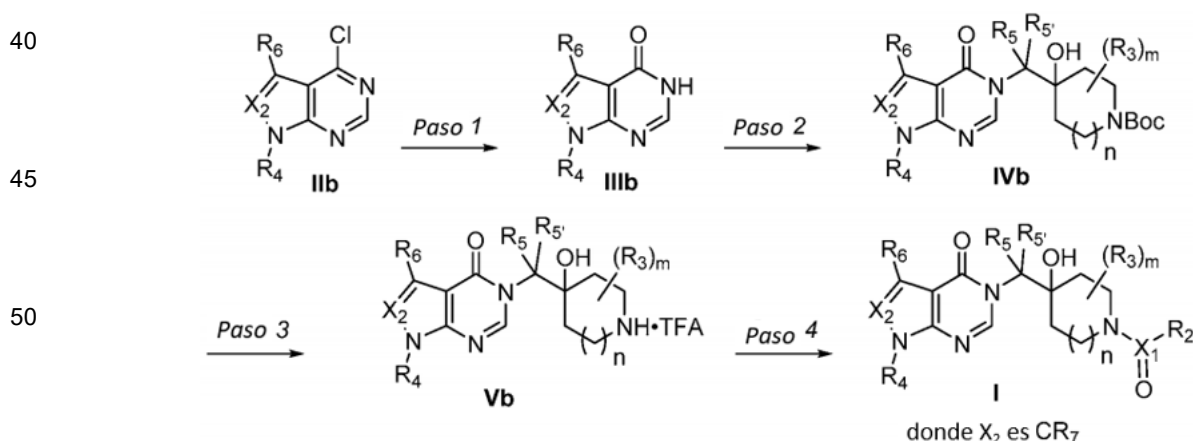
[0128] Alternativamente, las moléculas de Fórmula (I) pueden prepararse usando los intermedios **IIa**, **IIIx**, **IVx**, **IVa** y **Va** como se describe en el Esquema General 2. Ciclación de un hidrocloreto de hidrazina (o la hidrazina) con un 2-(etoximetilideno)propanodinitrilo opcionalmente usando una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en disolvente, es decir, etanol, a temperaturas elevadas proporciona un producto intermedio **IIa**. La hidrólisis de **IIa** usando un ácido (es decir, ácido clorhídrico diluido) o una base (es decir, solución de hidróxido de sodio) en un disolvente (es decir, agua) proporciona ácido carboxílico **IIIx**. Acoplamiento del ácido **IIIx** con la amina **VIIx** en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de acoplamiento, es decir, 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluoro-fosfato (HATU) u O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilo-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, *p. ej.*, diclorometano o DMF proporciona **IVx**. El **IVa** intermedio se prepara luego por ciclación de **IVx** y ácido fórmico en presencia de una cantidad catalítica de agua a una temperatura elevada. La desprotección del Intermedio **IVa** usando un ácido fuerte como el ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente, es decir, *el* diclorometano (DCM) produce **Va**. La acilación del Intermedio **Va** para producir un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es C, se puede lograr por acoplamiento de un ácido bajo condiciones estándar de acoplamiento utilizando un reactivo de acoplamiento, es decir, [bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido de hexafluoro-fosfato (HATU), o O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilo-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, *p. ej.*, diclorometano o DMF para proporcionar compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, el intermedio **Va** puede acilarse con un cloruro de ácido o cloruro de carbamóilo usando una base, es decir, trietilamina o DIPEA, y opcionalmente en disolvente para producir un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es C. Para síntesis de un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es S o S(O), el intermedio **Va** se trata con un cloruro de sulfonilo o un cloruro sulfinico y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, es decir, diclorometano, DMF para proporcionar el producto deseado de Fórmula (I).

Esquema general 3



[0129] Las moléculas de Fórmula (I) también se pueden preparar usando los intermedios **IIa**, **IIIx**, y **Vx** como se indica anteriormente de manera general el Esquema 3. La ciclación de un hidrocloreto de hidrazina (o la hidrazina) con un (etoximetilideno) 2-propanodinitrilo opcionalmente usando una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en disolvente, es decir, etanol, a temperaturas elevadas proporciona el intermedio **IIa**. La hidrólisis de **IIa** usando un ácido (es decir, ácido clorhídrico diluido) o una base (es decir, solución de hidróxido de sodio) en un disolvente (es decir, agua) proporciona ácido carboxílico **IIIx**. El acoplamiento del ácido **IIIx** con amina **VIIIx** en condiciones de acoplamiento estándar utilizando un reactivo de acoplamiento, es decir, [bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio-3-óxido hexafluoro-fosfato (HATU) u *O*-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilo-uronio-hexafluoro-fosfato (HBTU), y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, por ejemplo, diclorometano o DMF proporciona **Vx**. La ciclación de **Vx** y ácido fórmico en presencia de una cantidad catalítica de agua a una temperatura elevada proporciona compuestos de Fórmula (I). Alternativamente, los compuestos de Fórmula (I) pueden obtenerse tratando **Vx** con un ácido fuerte, es decir, ácido sulfúrico, para obtener una amida intermedia que luego se cicla a la pirimidina de pirrolo de Fórmula (I) con ortoformiato de trietilo y anhídrido acético a una temperatura elevada.

Esquema general 4



en donde R_2 - R_6 , X_1 , m y n se definen como en la Fórmula (I).

[0130] La forma general de preparar moléculas diana de Fórmula (I) usando los intermedios **IIb**, **IIIb**, **IVb** y **Vb** se describe en el Esquema general 4. Tratamiento del intermediario **IIb** con 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), un disolvente, es decir, dioxano y/o agua, y una base, es decir, carbonato de potasio o carbonato de cesio, etc., a una temperatura elevada proporciona el intermedio **IIIb**. Adición nucleófila de **IIIb** a un intermedio de *terc*-butilo-1,6-[3]-dioxo-8-azaspiro[2,7]decano-7-ona utilizando una base, es decir, carbonato de potasio o carbonato de cesio, etc., en un disolvente, es decir, dimetilformamida (DMF) en temperatura elevada proporciona **IVb**. La desprotección del Intermedio **IVb** usando un ácido fuerte tal como ácido trifluoroacético (TFA) en un disolvente, es decir, el diclorometano (DCM) produce **Vb**. La acilación del Intermedio **Vb** para producir un compuesto de Fórmula (I) donde X_1 es CR_7 , se puede lograr mediante el acoplamiento de un ácido en condiciones de acoplamiento estándar usando un reactivo de

acoplamiento, es decir, [bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio 3-óxido de hexafluorofosfato (HATU) u O-benzotriazol-*N,N,N',N'*-tetrametilo-uronio-hexafluorofosfato (HBTU), y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, por ejemplo, diclorometano o DMF. Alternativamente, el intermedio **Vb** puede acilarse con un cloruro de ácido o cloruro de carbamoilo usando una base, es decir, trietilamina o DIPEA, y en un disolvente, es decir, diclorometano para producir un compuesto de Fórmula (I) donde X₁ es C. Para síntesis de compuestos de Fórmula (I) donde X₁ es S o S(O), **Vb** se trata con un cloruro de sulfonilo o un cloruro sulfínico y una base, es decir, trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), en un disolvente, es decir, diclorometano, DMF para proporcionar el producto deseado de Fórmula (I).

[0131] Una mezcla de enantiómeros, diastereómeros, isómeros *cis/trans* resultantes del proceso descrito anteriormente puede separarse en sus componentes individuales por técnica de sal quiral, cromatografía usando fase normal, fase inversa o columna quiral, dependiendo de la naturaleza de la separación.

[0132] Debe entenderse que en la descripción y fórmula mostrada anteriormente, los diversos grupos R₂-R₅, R_{5'}, R₆, X₁, X₂, m, n, y otras variables son como se definieron anteriormente, excepto donde se indique lo contrario. Además, para fines sintéticos, los compuestos de los Esquemas Generales 1, 2, 3 y 4 son meramente representativos con radicales elegidos para ilustrar la metodología sintética general de los compuestos de Fórmula (I) como se define en el presente documento.

Métodos para usar los compuestos divulgados

[0133] Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP7. El método comprende administrar a un paciente que necesita un tratamiento para enfermedades o trastornos asociados con la modulación de USP7 una cantidad eficaz de las composiciones y compuestos de Fórmula (I).

[0134] En otro aspecto, la presente descripción está dirigida a un método de inhibición de USP7. El método implica administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

[0135] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un método para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o trastorno en un paciente asociado con la inhibición de USP7, comprendiendo el método administrar a un paciente en necesidad del mismo una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula (I). En una realización, la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, diabetes, enfermedades óseas y articulares, osteoporosis, trastornos inflamatorios de artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, virales infectividad y/o latencia, e infecciones y enfermedades bacterianas.

[0136] La presente descripción también se refiere al uso de un inhibidor de USP7 para la preparación de un medicamento utilizado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o afección mediada por USP7, donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

[0137] En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para la fabricación de un medicamento para tratar, prevenir, inhibir o eliminar una enfermedad o afección mediada por USP7, en donde el medicamento comprende un compuesto de Fórmula (I).

[0138] Otro aspecto de la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) para uso en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad asociada con la inhibición de USP7.

[0139] En otro aspecto, la presente divulgación se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) en el tratamiento de una enfermedad asociada con la inhibición de USP7.

[0140] Otro aspecto de la divulgación se refiere a un método para tratar el cáncer. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

[0141] En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad neurodegenerativa. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

[0142] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para tratar una infección viral y la enfermedad. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

[0143] En otro aspecto, la presente descripción se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección inflamatoria. El método comprende administrar a un paciente que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

[0144] Otro aspecto de la descripción se refiere a un método para inducir la detención del ciclo celular, la apoptosis

en células tumorales y/o la inmunidad mejorada de células T específicas de tumor. El método comprende poner en contacto las células con una cantidad efectiva de un compuesto de Fórmula (I).

[0145] En una realización, la presente descripción se refiere al uso de un inhibidor de USP7 para la preparación de un medicamento usado en el tratamiento, prevención, inhibición o eliminación de una enfermedad o trastorno asociado con cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, diabetes, enfermedades óseas y articulares, osteoporosis, trastornos inflamatorios de artritis, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, infecciosidad y/o latencia viral e infecciones y enfermedades bacterianas.

[0146] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable utilizado para el tratamiento de cánceres que incluyen, pero no se limitan a, liposarcoma, neuroblastoma, glioblastoma, cáncer de vejiga, cáncer adrenocortical, mieloma múltiple, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cervical, orofaríngeo, cáncer del pene, anal, tiroideo o vaginal asociado al virus del papiloma humano o carcinoma nasofaríngeo asociado al virus de Epstein-Barr, cáncer gástrico, cáncer rectal, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin o linfoma difuso de células B grandes.

[0147] En algunas realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento basado en la amplificación génica y/o la expresión tumoral elevada de USP7, MDM2 o MDM4 en relación con la expresión compatible con el tejido. En otras realizaciones, el paciente se selecciona para el tratamiento basado en la expresión tumoral de TP53 de tipo silvestre o en la composición de células inmunes tumorales, linfocitos T reguladores específicamente elevados, células T CD4+CD25+FoxP3+.

[0148] En algunas realizaciones, la administración de un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable induce un cambio en el ciclo celular o la viabilidad celular.

[0149] P. ej., el cambio en el ciclo celular o la viabilidad celular puede estar indicado por niveles tumorales disminuidos de proteína MDM2 y/o niveles aumentados de TP53, CDKN1A (p21, Cip1), PUMA o BAX o por aumento de la expresión de uno o más genes diana p53. En una realización, los genes diana p53 incluyen, pero no se limitan a, CDKN1A (p21, Cip1), BBC3 (PUMA), BAX o MDM2.

[0150] En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas que incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, meningitis infecciosa, encefalomiелitis, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica o encefalitis.

[0151] Otra realización de la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de infecciones virales y enfermedades incluyendo pero no limitado a, herpes infecciones virales simplex-1 o -2, hepatitis A, hepatitis C, infección y enfermedad por coronavirus del SARS, virus de Epstein-Barr, infecciones y enfermedades rinovirales, infecciones y enfermedades adenovirales o poliomielitis.

[0152] En otra realización, la presente divulgación se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente divulgación y un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias está asociado con trastornos metabólicos que incluyen, pero no limitado a, diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular resistente a la insulina, arritmia, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria, hipertrigliceridemia, dislipidemia, retinopatía, nefropatía, neuropatía o edema macular.

[0153] En otra realización, la presente descripción se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente descripción y un vehículo farmacéuticamente aceptable usado para el tratamiento de enfermedades o afecciones inflamatorias está asociado con enfermedades inflamatorias del intestino. incluyendo, entre otros, ileitis, colitis ulcerosa, síndrome de Barrett o enfermedad de Crohn.

[0154] Otro aspecto de la divulgación está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[0155] En una realización, se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno asociado con la modulación de USP7, incluyendo cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, trastornos inmunológicos, diabetes, enfermedades óseas y articulares, osteoporosis, trastornos inflamatorios de artritis, enfermedades cardiovasculares, isquémicas enfermedades, infecciones y enfermedades virales, infecciosidad y/o latencia viral, e infecciones y enfermedades bacterianas, que comprende administrar a un paciente que padece al menos una de dichas enfermedades o trastornos un compuesto de Fórmula (I).

[0156] Un uso terapéutico de los compuestos o composiciones de la presente invención que inhiben USP7 es proporcionar tratamiento a los pacientes o sujetos que sufren de cáncer y metástasis, enfermedades neurodegenerativas, inmunológicos trastornos, diabetes, enfermedades óseas y de las articulaciones, osteoporosis, trastornos de la artritis inflamatoria, enfermedades cardiovasculares, enfermedades isquémicas, infecciones y enfermedades virales, infecciosidad y/o latencia viral e infecciones y enfermedades bacterianas.

[0157] Los compuestos descritos de la invención pueden ser administrados en cantidades eficaces para tratar o prevenir un trastorno y/o prevenir el desarrollo del mismo en sujetos. La administración de los compuestos descritos se puede lograr a través de cualquier modo de administración para agentes terapéuticos. Estos modos incluyen la administración sistémica o local, como los modos de administración oral, nasal, parenteral, transdérmica, subcutánea, vaginal, bucal, rectal o tópica.

[0159] Dependiendo del modo de administración previsto, las composiciones descritas pueden estar en forma de dosificación sólida, semisólida o líquida, tal como, p. ej., inyectables, tabletas, supositorios, píldoras, cápsulas de liberación prolongada, elixires, tinturas, emulsiones, jarabes, polvos, líquidos, suspensiones o similares, a veces en dosis unitarias y consistentes con las prácticas farmacéuticas convencionales. Del mismo modo, también se pueden administrar en forma intravenosa (tanto en bolo como en infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, y todos utilizan formas bien conocidas por los expertos en las técnicas farmacéuticas.

[0160] Las composiciones farmacéuticas ilustrativas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como a) un diluyente, p. ej., agua purificada, aceites de triglicéridos, como aceites vegetales hidrogenados o parcialmente hidrogenados, o mezclas de los mismos, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceites de pescado, como EPA o DHA, o sus ésteres o triglicéridos o mezclas de los mismos, ácidos grasos omega-3 o derivados de los mismos, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, sodio, sacarina, glucosa y/o glicina; b) un lubricante, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y/o polietilenglicol; para tabletas también; c) un aglutinante, p. ej., silicato de aluminio y magnesio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carbonato de magnesio, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto o sodio alginato, ceras y/o polivinilpirrolidona, si se desea; d) un desintegrante, p. ej., almidones, agar, metilcelulosa, bentonita, goma de xantano, ácido algico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; e) absorbente, colorante, saborizante y edulcorante; f) un agente emulsionante o dispersante, como Tween 80, Labrasol, HPMC, DOSS, caproilo 909, labrafac, labrafil, peceol, transcutoil, capmul MCM, capmul PG-12, captex 355, gelucire, vitamina E TGPS u otro emulsionante aceptable; y/o g) un agente que mejora la absorción del compuesto tal como ciclodextrina, hidroxipropilciclodextrina, PEG400, PEG200.

[0161] Composiciones líquidas, particularmente inyectables, pueden, p. ej., prepararse por disolución, dispersión, etc. Por ejemplo, el compuesto descrito se disuelve en o se mezcla con un disolvente farmacéuticamente aceptable tal como, p. ej., agua, solución salina, acuosa dextrosa, glicerol, etanol y similares, para formar así una solución o suspensión isotónica inyectable. Se pueden usar proteínas tales como albúmina, partículas de quilomicrón o proteínas séricas para solubilizar los compuestos descritos.

[0162] Los compuestos descritos también se pueden formular como un supositorio que se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas; usando polialquilenglicoles tales como propilenglicol, como el vehículo.

[0163] Los compuestos descritos también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como pequeñas vesículas unilamelares, grandes vesículas unilamelares y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, que contienen colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. En algunas realizaciones, una película de componentes lipídicos se hidrata con una solución acuosa de fármaco para formar una capa lipídica que encapsula el fármaco, como se describe en la patente de EE.UU. Nº 5,262,564.

[0164] Los compuestos revelados también pueden administrarse mediante el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan los compuestos descritos. Los compuestos descritos también se pueden acoplar con polímeros solubles como portadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafenol, polihidroxietilapanamidafenol o polietilénóxido polilisina sustituida con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos divulgados se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, p. ej., ácido poliláctico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliactales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y bloque reticulado o anfipático. copolímeros de hidrogeles. En una realización, los compuestos descritos no están unidos covalentemente a un polímero, p. ej., un polímero de ácido policarboxílico o un poliácido.

[0165] La administración parental inyectable se usa generalmente para inyecciones subcutáneas, intramusculares o intravenosas e infusiones. Los inyectables pueden prepararse en formas convencionales, ya sea como soluciones o suspensiones líquidas o formas sólidas adecuadas para disolverse en líquido antes de la inyección.

[0166] Otro aspecto de la descripción está dirigido a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El vehículo farmacéuticamente aceptable puede incluir además un excipiente, diluyente o tensioactivo.

[0167] Las composiciones se pueden preparar de acuerdo con los métodos convencionales de mezcla, granulación o recubrimiento, respectivamente, y las presentes composiciones farmacéuticas pueden contener de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 99%, de aproximadamente 5% a aproximadamente 90%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente el 20% del compuesto divulgado en peso o volumen.

[0168] El régimen de dosificación que utiliza el compuesto descrito se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y estado médico del paciente; la severidad de la condición a ser tratada; la ruta de administración; la función renal o hepática del paciente; y el compuesto particular divulgado empleado. Un médico o veterinario de experiencia ordinaria en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva del medicamento requerida para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

[0169] Las cantidades de dosificación eficaces de los compuestos descritos, cuando se usan para los efectos indicados, varían de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 5000 mg del compuesto revelado según sea necesario para tratar la afección. Las composiciones para uso in vivo o in vitro pueden contener aproximadamente 0,5, 5, 20, 50, 75, 100, 150, 250, 500, 750, 1000, 1250, 2500, 3500 o 5000 mg del compuesto descrito, o, en un rango de una cantidad a otra cantidad en la lista de dosis. En una realización, las composiciones están en forma de una tableta que puede marcarse.

Ejemplos

[0170] La divulgación se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y esquemas de síntesis, que no deben ser interpretados como limitantes de esta divulgación en su alcance a los procedimientos específicos aquí descritos. Debe entenderse que los ejemplos se proporcionan para ilustrar ciertas realizaciones y que no se pretende ninguna limitación al alcance de la divulgación. Debe entenderse además que puede recurrirse a otras diversas realizaciones, modificaciones y equivalentes de las mismas que pueden sugerirse a los expertos en la materia sin apartarse de la presente divulgación y/o alcance de las reivindicaciones adjuntas.

[0171] Los siguientes ejemplos ilustran la invención en la medida en que caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Métodos analíticos, materiales e instrumentos

[0172] A menos que se indique lo contrario, los reactivos y disolventes se usaron tal como se recibieron de proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (RMN) se obtuvieron en espectrómetros Bruker o Varian a 300 o 400 MHz. Los espectros se dan en ppm (δ) y las constantes de acoplamiento, J, se informan en hercios. Se usó tetrametilsilano (TMS) como patrón interno. Los espectros de masas se recogieron usando un espectrómetro de masas cuádruple simple Waters ZQ (ionización por electroaspersión con trampa de iones (ESI)). La pureza y los datos espectrales de masas de baja resolución se midieron utilizando el sistema de cromatografía líquida de rendimiento ultravioleta (UPLC) Waters Acquity i-class con el detector de matriz de fotodiodos Acquity, el detector de dispersión de luz por evaporación Acquity (ELSD) y el espectrómetro de masas Waters ZQ. Los datos se obtuvieron utilizando el software Waters MassLynx 4.1 y una pureza caracterizada por la longitud de onda UV de 220 nm, la detección de dispersión de luz por evaporación (ELSD) y el ión positivo por electroaspersión (ESI). (Columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ M 2,1 X 50 mm; velocidad de flujo 0,6mL/min; disolvente A (95/5/0,1%: formato de amonio/acetronitrilo/ácido fórmico 10mM), disolvente B (95/5/0,09 %: acetronitrilo/agua/ácido fórmico); gradiente: 5-100% B de 0 a 2 minutos, mantenga 100% B a 2,2 minutos y 5% B a 2,21 minutos. Las purificaciones preparatorias de HPLC se realizaron en una columna de preparación de OBD Waters SunFire C18, 100Å, 5 μ M, 19 mm x 50 mm, columna de preparación OBD Waters XBridge BEH C18, 130 Å, 5 μ M, 19 mm x 50 mm con detección UV (Waters 2489 UV/998 PDA), columna de preparación OBD Waters SunFire C18, 100 Å, 5 μ M, 19 mm x 150 mm, columna de preparación OBD Waters XBridge BEH Shield RP18, 130Å, 5 μ M, 19 mm x 150 mm, o columna de preparación Waters XSelect CSH C18 OBD, 130Å, 5 μ M, 19 mm x 150 mm en 254 nm o 220 nm usando un programa de gradiente de solvente estándar (es decir, Métodos de HPLC 1-8 o como se designa a continuación). No se determinó la configuración absoluta de los enantiómeros separados de los compuestos en los ejemplos descritos en este documento. Como tal, la configuración de los materiales resueltos fueron asignados arbitrariamente como R o S en cada caso.

Método preparativo HPLC 1 (ESI, método de 5,5 min):

[0173] Instrumentos: HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetronitrilo de fase B móvil con ácido fórmico al 0,1%
Columna: Columna de preparación Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 μ M, 19 mm x 50 mm

Temperatura de la columna: Ambiente

Gradiente LC: Mantener 0% de B por 0,9 min, luego 0% a 5% en 0,01 min; luego 5% a 35% en 3,84 min; luego 35% a 100% en 0,01 min; mantener al 100% durante 0,74 min.

Velocidad de flujo LC: Bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

5 **Longitud de onda UV:** 220 nm y 254 nm

Modo de ionización: Ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

Método de HPLC preparativo 2 (ESI, método de 5,5 minutos):

10 **[0174] Instrumentos:** HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con hidróxido de amonio al 0,1%/acetonitrilo en fase B móvil con hidróxido de amonio al 0,1%

15 **Columna:** Columna de preparación Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm X 50 mm **Temperatura de la columna:** Ambiente

Gradiente LC: Mantenga 0% B por 0,9 min, luego 0% a 5% en 0,01 min; luego 5% a 35% en 3,84 min; luego 35% a 100% en 0,01 min; mantener al 100% durante 0,74 min.

Velocidad de flujo LC: Bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

20 **Longitud de onda UV:** 220 nm y 254 nm

Modo de ionización: Ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

Método de HPLC preparativo 3 (ESI, método de 5,5 minutos):

25 **[0175] Instrumentos:** HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con 0,1% de ácido fórmico/Acetonitrilo de fase móvil B con 0,1% de ácido fórmico

Columna: Columna de preparación Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 µM, 19 mm x 50 mm **Temperatura de la columna:** ambiente

30 **Gradiente LC:** 15% durante 0,9 min, luego 15% a 25% en 0,01 min, luego 25% a 65% en 3,84 min; y 65% a 100% en 0,01 min; mantener al 100% durante 0,74 min.

Velocidad de flujo LC: bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm

Modo de ionización: ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

35 **Método de HPLC preparativo 4 (ESI, método de 5,5 minutos):**

[0176] Instrumentos: HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

40 **Condiciones:** Fase móvil A: agua con hidróxido de amonio al 0,1%/acetonitrilo en fase B móvil con hidróxido de amonio al 0,1%

Columna: Columna de preparación Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm X 50 mm **Temperatura de la columna:** ambiente

Gradiente LC: Mantenga 15% de B por 0,9 min, luego 15% a 25% en 0,01 min; luego 25% a 65% en 3,84 min; luego 65 a 100% a 100% en 0,01 min; mantener al 100% durante 0,74 min.

45 **Velocidad de flujo LC:** Bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm

Modo de ionización: Ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

Método de HPLC preparativo 5 (ESI, método de 5,5 minutos):

50 **[0177] Instrumentos:** HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo de fase B móvil con ácido fórmico al 0,1%

Columna: Columna de preparación Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 µM, 19 mm x 50 mm

55 **Temperatura de la columna:** Ambiente

Gradiente LC: Mantener 35% de B por 0,9 min, luego 35% a 45% en 0,01 min; luego 45% a 85% en 3,84 min; luego 85 a 100% a 100% en 0,01 min; mantener al 100% durante 0,74 min.

Velocidad de flujo LC: bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm

60 **Modo de ionización:** ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

Método de HPLC preparativo 6 (ESI, método de 5,5 min):

65 **[0178] Instrumentos:** HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con hidróxido de amonio al 0,1%/acetonitrilo en fase B móvil con hidróxido de

amonio al 0,1%

Columna: Columna de preparación Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm x 50 mm

Temperatura de la columna: ambiente:

Gradiente LC: Mantenga 35% de B por 0,9 min, luego 35% a 45% en 0,01 min; luego 45% a 85% en 3,84 min; luego 85 a 100% a 100% en 0,01 min; mantener al 100% durante 0,74 min.

Velocidad de flujo LC: Bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm

Modo de ionización: ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

Método de HPLC preparativo 7 (ESI, método de 5,5 minutos):

[0179] Instrumentos: HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con ácido fórmico al 0,1%/acetonitrilo de fase B móvil con ácido fórmico al 0,1%

Columna: Columna de preparación Waters SunFire C18 OBD, 100Å, 5 µM, 19 mm x 50 mm

Temperatura de la columna: Ambiente

Gradiente LC: Mantener 50% de B por 0,9 min, luego 50% a 60% en 0,01 min; luego 60% a 100% en 3,84 min; luego manténgalo al 100% durante 0,75 min.

Velocidad de flujo LC: bomba binaria de 23 ml/min, 2 ml/min de acetonitrilo en la dilución de la columna

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm

Modo de ionización: Ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

Método de HPLC preparativo 8 (ESI, método de 5,5 min):

[0180] Instrumentos: HPLC: Módulo de gradiente binario Waters 2545. MS: Detector de masas Waters 3100/ZQ. UV: Waters 2489 UV/998 PDA.

Condiciones: Fase móvil A: agua con hidróxido de amonio al 0,1%/acetonitrilo en fase B móvil con hidróxido de amonio al 0,1%

Columna: Columna de preparación Waters XBridge BEH C18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm X 50 mm

Temperatura de la columna: ambiente:

Gradiente LC: Mantenga 50% de B por 0,9 min, luego 50% a 60% en 0,01 min; luego 60% a 100% en 3,84 min; luego manténgalo al 100% durante 0,75 min.

Velocidad de flujo LC: Bomba binaria de 23 ml/min, acetonitrilo de 2 ml/min a dilución de columna

Longitud de onda UV: 220 nm y 254 nm

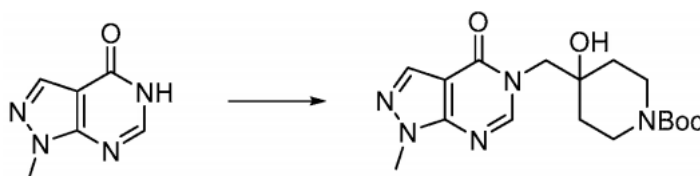
Modo de ionización: Ionización por electropulverización; positivo negativo; ESI+

[0181] Las abreviaturas utilizadas en los siguientes ejemplos y en otras partes del presente documento son:

	atm	atmósfera
	br	ancho
	BINAP	(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
5	DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
	DBU	2,3,4,6,7,8,9,10-octahidropirimido[1,2-a]azepina
	DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
10	DMSO	dimetilsulfóxido
	dppf	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropilo)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida hidrocloreuro
	ESI	ionización de electrospray
	h	hora(s)
15	HATU	[bis(dimetilamino)metileno]-1- <i>H</i> -1,2,3-tiazolo[4,5- <i>b</i>]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato
	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
	m	multiplete
	MHz	megahercios
20	min	minutos
	MPLC	Cromatografía líquida de presión media
	MS	tamices moleculares
	MTBE	2-metoxi-2-metilpropano
	MW	microondas
25	RMN	resonancia magnética nuclear
	ppm	partes por millón
	RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo
	TBDMS	tercbutildimetilsililo
	TFA	Ácido trifluoroacético
30	TLC	cromatografía en capa fina
	X-Phos	2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

Ejemplo 1: Intermedio 2-1. *terc*-Butilo 4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5 *H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato

[0182]

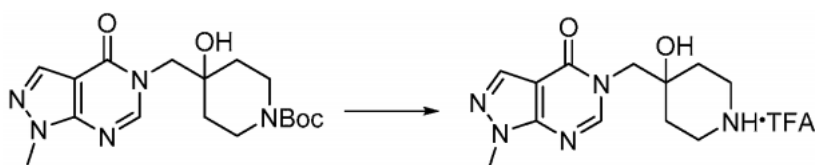


Intermedio 2-1

[0183] El compuesto del título (16,7 g, 77%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 21, **Intermedio 2-29**, Paso 4, utilizando 1-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4 (5 *H*)-ona (9,0 g, 59,9 mmol)) como material de observación ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 4,24-3,98 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,78 (m, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,96 (s, 1H), 1,66-1,56 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,45 (s, 9H) ppm. LCMS: (ESI) *m/z* 386[M+Na].

Ejemplo 2: Intermedio 2-2. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1H-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina 4 (5 *H*)-ona sal de ácido trifluoroacético

[0184]



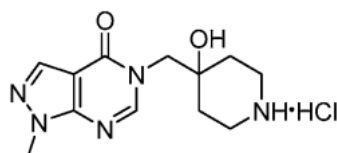
Intermedio 2-1

Intermedio 2-2

[0185] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito para El Ejemplo 21 descrito a continuación en el presente documento, Intermedio **2-28**, Paso 5, utilizando *tert*-butilo 4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato del Intermedio **2-1** (7,80 g, 21,5 mmol) como material de partida que se usó sin ninguna purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 264 [M+H].

Ejemplo 2a: Intermedio 2-2a. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal del ácido clorhídrico

[0186]



Intermedio 2-2a

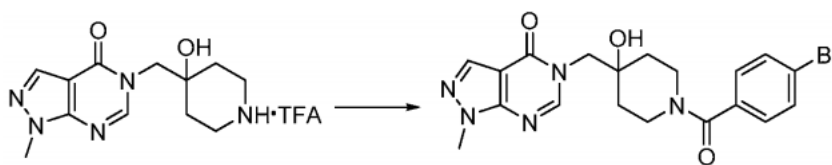
[0187] En un vial de reacción de ½ copita, *tert*-butilo 4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[4,3-c]piridina-5-ilo)metilo) se combinaron piperidina-1-carboxilato (**Intermedio 2-1**, 1,4-dioxano 0,2 M, 0,15 ml, 0,030 mmol) y ácido clorhídrico (1,4-dioxano 4,0 M, 0,075 ml, 0,3 mmol). El vial se tapó y agitó a 50°C durante 3 h. La reacción se enfrió y se secó bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-one, sal de ácido clorhídrico sin ninguna purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 264 [M+H].

Tabla 1: Los compuestos intermedios de la Tabla 1 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2A anterior.

Nº intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-2b. 1-(4-clorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido clorhídrico	Intermedio 2-28	360, 362
Intermedio 2-86. 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido clorhídrico	Intermedio 2-29	344

Ejemplo 3: Intermedio 2-3. 5-((1-(4-bromobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0188]



Intermedio 2-2

Intermedio 2-3

[0189] Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona sal de ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-2**, 2,70 g, 7,15 mmol), ácido 4-bromobenzoico (1,51 g, 7,51 mmol) y 1,2-dicloroetano (38 ml). Luego se añadieron a la suspensión hidrato de hidroxibenzotriazol (547 mg, 3,58 mmol), trietilamina (4,98 ml, 35,8 mmol) y EDC (1,44 g, 7,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 3 h. La suspensión resultante se enfrió en un baño de hielo y se agitó durante 30 minutos. Los sólidos se filtraron y se lavaron con hexanos-acetato de etilo 9:1 (25 ml) para proporcionar 5-((1-(4-bromobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-3**, 2,58 g, 81%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,08 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,28 (d, 2H), 4,55-4,36 (m, 1H), 4,27-4,12 (m, 1H), 4,09-3,93 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,69-3,51 (m, 1H), 3,50-3,34 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,62-1,44 (m, 2H) ppm. LCMS: (ESI) m/z 446, 448 [M+H].

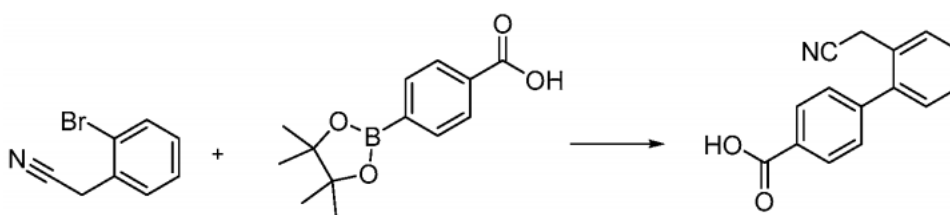
[0190] El compuesto intermedio en la Tabla 2 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 3 anterior.

Tabla 2:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-4. 5-((1-(3-bromobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-2 y ácido 3-bromobenzoico	446, 448

Ejemplo 4: Intermedio 2-5. 2'-(cianometilo)-[1,1'-bifenilo]-4-ácido carboxílico

[0191]

**Intermedio 2-5**

[0192] 2-(2-bromofenilo)acetonitrilo (500 mg, 2,55 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)ácido benzoico (633 mg, 2,55 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (147 mg, 0,13 mmol), fosfato de potasio tribásico (1,62 g, 7,64 mmol), 1,4-dioxano (30 ml) y agua (3 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un fusionador. La solución resultante se agitó durante 16 h a 100°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 v/v) para proporcionar 2'-(cianometilo)-[1,1'-bifenilo]-4-ácido carboxílico (**Intermedio 2-5**, 500 mg, 83%). LCMS: (ESI) *m/z* 236 [M-H].

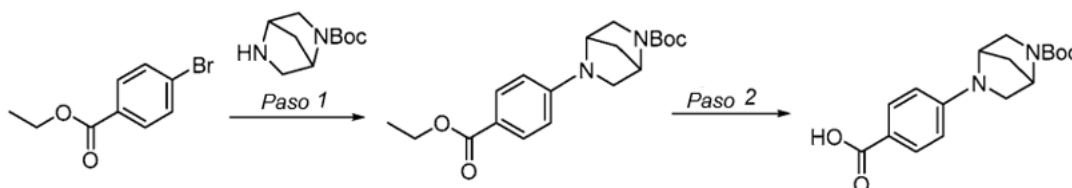
[0193] Los compuestos intermedios en la Tabla 3 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 anterior.

Tabla 3:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-134 2'-aminobifenilo-4-ácido carboxílico	2-bromoanilina y 4-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)ácido benzoico, utilizando complejo de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno paladio (II) con diclorometano como catalizador	214
Intermedio 2-25 2'-(1-cianociclopropilo)-[1,1'-bifenilo]-4-ácido carboxílico	1-(2-bromofenilo)ciclopropano-1-carbonitrilo y 4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)ácido benzoico	262 (M-H)

Ejemplo 5: Intermedio 2-229a. 4-(5-(terc-butoxicarbonilo)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-ilo)ácido benzoico

[0194]



Paso 1 **terc-butilo 5-(4-(etoxicarbonilo)fenilo)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato**

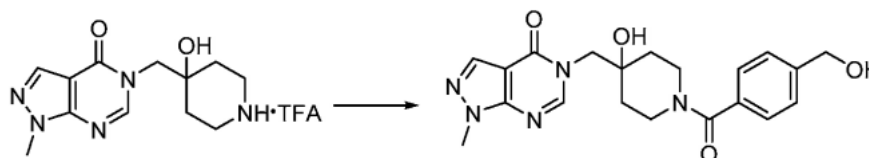
[0195] Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 4-bromobenzoato de etilo (500 mg, 2,18 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo aducto (226 mg, 0,22 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (261 mg, 0,44 mmol), carbonato de cesio (2,14 g, 6,57 mmol), tolueno (20 mL) y 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (521 mg, 2,61 mmol). La solución resultante se agitó durante 24 h a 110°C. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:1, v/v). Las fracciones recogidas se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(4-(etoxicarbonilo)fenilo)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (700 mg, 92%). LCMS: (ESI) m/z 347 [M+H].

Paso 2. 4-(5-(terc-butoxicarbonilo)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-ilo)ácido benzoico (2-229a)

[0196] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso 2 utilizando 5-(4-(etoxicarbonilo)fenilo)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,73 mmol) como material de partida (370 mg, 67%). LCMS: (ESI) m/z 319 [M+H].

Ejemplo 6: Intermedio 2-7. 5-((4-Hidroxi-1-(4-(hidroximetilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0197]



Intermedio 2-2

Intermedio 2-7

[0198] En un vial de 20 ml se añadió 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona sal de ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-2**) (0,643 g, 1,71 mmol), 4-(hidroximetilo)ácido benzoico (0,310 g, 2,04 mmol) y HATU (775 mg, 2,04 mmol) en DMF (6,8 ml) seguido de trietilamina (2,13 ml, 15,3 mmol) para dar una solución bronceada. La reacción se agitó durante 24 h, se diluyó con acetato de etilo (50 ml) y se vertió en un embudo separador. La capa orgánica se lavó sucesivamente con cloruro de amonio acuoso saturado (25 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y cloruro de sodio acuoso saturado (25 ml). La capa orgánica se separó, se secó con sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para dar un residuo que se purificó por cromatografía en columna (Biotage, columna de gel de sílice 50 g, eluyendo con gradiente de acetato de etilo/hexanos) para dar 5-((4-hidroxi-1-(4-(hidroximetilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-7**, 300 mg, 37%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,37-7,30 (m, 4H), 4,96 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,2-4,0 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,5-3,2 (m, 4H), 1,7-1,2 (m, 4H) ppm. LCMS: (ESI) m/z 397,95 [M+H].

[0199] Los compuestos intermedios en la Tabla 4 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 6 anterior.

Tabla 4:

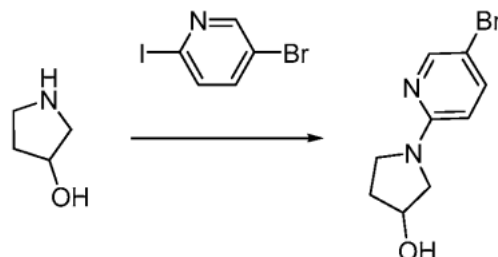
Nº de intermedio:	Precursor usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-38. 5-((1-(2'-amino-[1,1'-bifenilo]-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-2 y 4-(2-aminofenilo)ácido benzoico	459
Intermedio 2-30. 1-(4-bromofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido ciclopropanoico	472, 474
Intermedio 2-31. 1-(3-bromofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(3-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido ciclopropanoico	472, 474

(Continuación)

Nº de intermedio:	Precursor usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-870. 5-([1-[(4-bromofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 4-bromobenzoico	526, 528
Intermedio 2-871. 3-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)ácido benzoico	I-20 y ácido ciclopropanoico	437
Intermedio 2-872. 1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y 1-metilciclopropano-1-ácido carboxílico	487
Intermedio 2-873. 1-(3-bromofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(3-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y 1-metilciclopropano-1-ácido carboxílico	486, 488
Intermedio 2-874. 1-(3-bromofenilo)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(3-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 4-fluorobenzoico	526, 528
Intermedio 2-875. 1-(4-bromofenilo)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 4-fluorobenzoico	526, 528
Intermedio 2-876. 1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(2-metiloxazol-5-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y 2-metiloxazol-5-ácido carboxílico	514
Intermedio 2-844a. 1-(4-bromofenilo)-5-([1-[(2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-ilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y 2-ciclopropiloxazol-5-ácido carboxílico	538, 540
Intermedio 2-859a: 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metiltio)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metiltio)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 4-fluorobenzoico	494
Intermedio 2-320a: 4-(2-cloro-5-[5-[(1-ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]fenilo)piperazina-1-carboxilato	1-(3-bromo-4-clorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona ácido y ciclopropanoico	554
Intermedio 2-31. 1-(4-bromofenilo)-5-([4-hidroxi-1-[(4-metilfenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 4-metilbenzoico	522, 524
Intermedio 2-31a. 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-metoxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-metoxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido ciclopropanoico	424
Intermedio 2-31b. 1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA y ácido ciclopropanoico	490, 492

Ejemplo 7: Intermedio 2-7b. 1-(5-bromopiridina-2-ilo)pirrolidina-3-ol

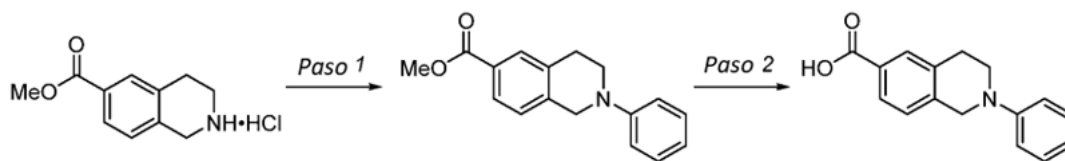
[0200]



[0201] Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusor y termómetro se cargó con pirrolidina-3-ol (350 mg, 4,02 mmol), 5-bromo-2-iodopiridina (1 g, 3,52 mmol), tolueno (60 ml), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (80 mg, 0,09 mmol), (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (110 mg, 0,18 mmol) y terc-butoxido de sodio (1,02 g, 10,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 14 h a 70°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió con agua (60 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (10:1 v/v) para proporcionar 1-(5-bromopiridina-2-ilo)pirrolidina-3-ol como un sólido rojo (300 mg, 35%). LCMS: (ES) m/z 243, 245 [M+H].

Ejemplo 8: Intermedio 2-8. 2-Fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-ácido carboxílico

[0202]



Intermedio 2-8

Paso 1. Metilo 2-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxilato

[0203] Una mezcla de metilo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-clorhidrato de carboxilato (230 mg, 1,01 mmol), bromobenceno (230 mg, 1,47 mmol) y carbonato de cesio (0,66 g, 2,02 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) fue purgado con nitrógeno. Se añadió precatalizador RuPhos (15 mg, 0,020 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante 30 min, luego a 120°C durante 16 h. El disolvente se eliminó a vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml), se vertió en un embudo separador y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y el disolvente se eliminó al vacío y la mezcla en bruto se purificó sobre gel de sílice usando un gradiente de 0-100% acetato de etilo/hexanos, para dar metilo 2-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxilato (200 mg, 74%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8,00-7,76 (m, 2H), 7,30 a 7,12 (m, 3H), 6,75 (d, 2H), 6,75 (t, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 2,94 (t, 2H) ppm. LCMS: (ESI) m/z 268 [M+H].

Paso 2. 2-Fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-ácido carboxílico

[0204] Hidróxido de sodio (1,0 M acuoso, 2,24 ml, 2,24 mmol) se agitó con metilo 2-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-carboxilato (Paso 1, 200 mg, 0,75 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) a 50°C durante 48 h. Se añadió ácido clorhídrico (solución 1,0 M en agua) a la reacción hasta que el pH fue 4. La mezcla se vertió en un embudo separador y se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio para proporcionar 2-fenilo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-6-ácido carboxílico (Intermedio 2-8, 150 mg, 79%), que se usó sin ninguna purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 254 [M+H].

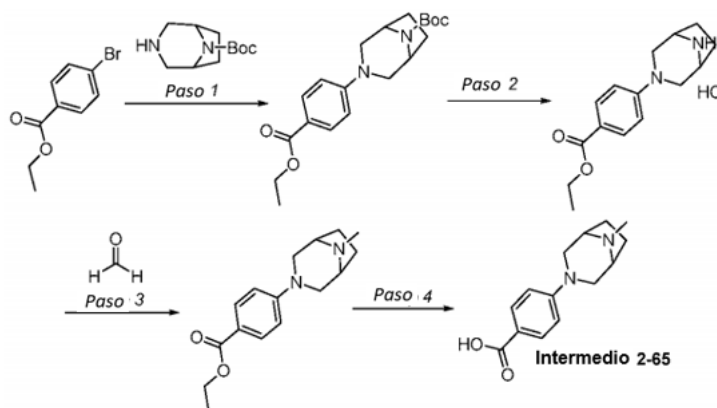
[0205] Los compuestos intermedios en la Tabla 5 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8.

Tabla 5:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-63. 3-fluoro-4-(4-metilpiperazina-1-ilo)ácido benzoico	4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo y 1-metilpiperazina	239
Intermedio 2-868a. 4-(5-(terc-butoxicarbonilo)-2,5-diaza-biciclo[2,2,1]heptano-2-ilo)ácido benzoico	4-bromo-3-benzoato de metilo y terc-butilo 2,5-diazabicyclo[2,2,1]heptano-2-carboxilato	319

Ejemplo 9: Intermedio 2-65. 4-(8-Metilo-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)ácido benzoico

[0206]

**Paso 1. Etilo-4-(3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-8-carboxilácido, 1,1-dimetiletiléster-3-ilo)benzoato**

[0207] El compuesto del título (300 mg, 38%) se preparó según el procedimiento descrito en el **Ejemplo 8, Paso 1**, utilizando 4-bromobenzoato (500 mg, 2,18 mmol) y terc-butilo 3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilato (930 mg, 4,38 mmol) como materiales de partida. LCMS: (ESI) m/z 361 [M+H].

Paso 2. Etilo 4-(3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)clorhidrato de benzoato

[0208] El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el **Ejemplo 2a**, utilizando etilo-4-(3,8-diazabicyclo[3,2,1]octano-8-carboxilácido, 1,1-dimetiletiléster-3-ilo)benzoato (Paso 1, 300 mg, 0,83 mmol) como material de partida que se utilizó directamente para el siguiente paso sin purificación adicional (200 mg, 92%). LCMS: (ESI) m/z 261 [M+H].

Paso 3. 4-(8-metilo-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)benzoato de etilo

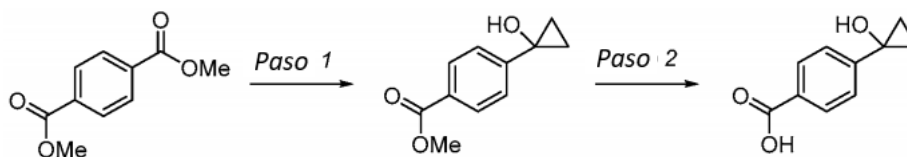
[0209] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-(3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)clorhidrato de benzoato (Paso 2, 200 mg, 0,67 mmol), metanol (10 ml), formaldehído (10 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (450 mg, 2,12 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 4 h a 23°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml) y se lavó con salmuera (40 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 v/v) para proporcionar 4-(8-metilo-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)benzoato como un aceite incoloro (170 mg, 92%). LCMS (ESI) m/z 275 [M+H].

Paso 4. 4-(8-metilo-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)ácido benzoico

[0210] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 10, Paso 2** utilizando 4-(8-metilo-3,8-diaza-biciclo[3,2,1]octano-3-ilo)benzoato de etilo (Paso 3, 170 mg, 0,62 mmol) como material de partida (130 mg, 85%) como incoloro aceite que se usó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LCMS: (ES) m/z 247 [M+H].

Ejemplo 10: Intermedio 2-9. 4-(1-hidroxiciclopropilo)ácido benzoico

[0211]

**Intermedio 2-9****Paso 1. Metilo 4-(1-hidroxiciclopipilo)benzoato**

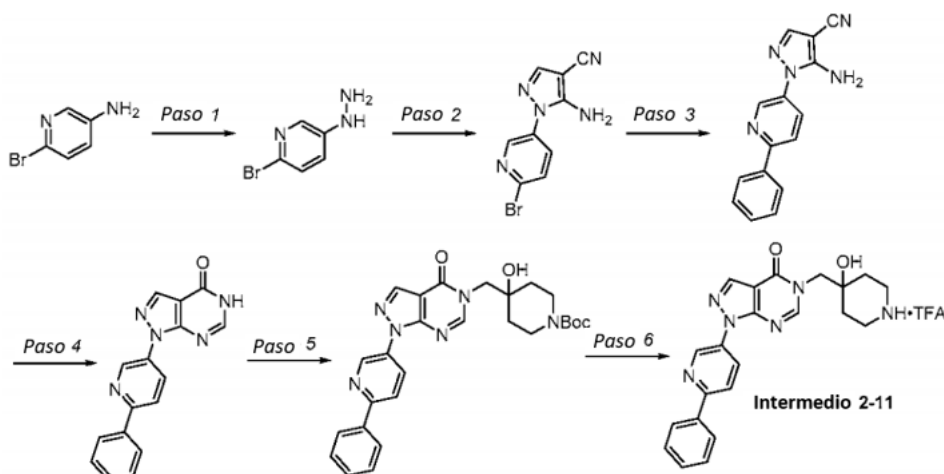
[0212] Éter (30 ml), titanio(IV) isopropóxido (0,5 ml, 1,69 mmol) y tereftalato de dimetilo (1,00 g, 5,15 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un fusionador. Esto fue seguido por la adición de bromuro de etilmagnesio (3,0 M en éter, 2,6 ml, 7,80 mmol) gota a gota con agitación a 10°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se inactivó mediante la adición de ácido sulfúrico (15% en peso, 50 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con carbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La mezcla se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una placa de TLC preparativa con éter de petróleo/acetato de etilo (15:1 v/v) para proporcionar 4-(1-hidroxiciclopipilo)benzoato de metilo (250 mg, 25%). LCMS: (ESI) m/z 193 [M+H].

Paso 2. 4-(1-Hidroxiciclopipilo)ácido benzoico

[0213] Metanol (20 ml), 4-(1-hidroxiciclopipilo)benzoato de metilo (Paso 1, 200 mg, 1,04 mmol), e hidróxido de litio (10% acuoso, 5 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un fusionador. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (1,0 M acuoso). La solución resultante se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(1-hidroxiciclopipilo)ácido benzoico (**Intermedio 2-9**) que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 177 [M-H].

Ejemplo 11: Intermedio 2-11. 5-((4-Hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético

[0214]

**Paso 1. 2-Bromo-5-hidrazinilpiridina**

[0215] El compuesto del título (500 mg, 23%) se preparó según el procedimiento descrito en el procedimiento usado para el intermedio **2-28a**, la utilización de 6-Bromopiridina-3-amina (2,00 g, 11,6 mmol) como material de partida que se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol 20:1 v/v). LCMS: (ESI) m/z 188 190 [M+H].

Paso 2. 5-Amino-1-(6-bromopiridina-3-ilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo

[0216] El compuesto del título (235 mg, 33%) se preparó según el procedimiento descrito en el **Ejemplo 21**, Paso 1 utilizando 2-(etoximetilideno)propanedinitrilo (326 mg, 2,67 mmol) y 2-bromo-5-hidrazinilpiridina (Paso 1, 500 mg, 2,66

mmol) como materiales de partida LCMS: (ESI) m/z 264, 266 [M+H].

Paso 3. 5-Amino-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo Buchwald dpfp, fosfato tribásico

[0217] El compuesto del título (180 mg, 93%) se preparó según el procedimiento esbozó en el **Ejemplo 5** utilizando 5-amino-1-(6-bromopiridina-3-ilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (Paso 2, 195 mg, 0,74 mmol), ácido fenilborónico (136 mg, 1,11 mmol), 1,4-dioxano (15 ml) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano 1275 (48 mg) seguido de purificación por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) LCMS: (ESI) m/z 262 [M+H].

Paso 4. 1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona.

[0218] 5-Amino-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (Paso 3, 170 mg, 0,65 mmol, 1,00 equiv) y ácido fórmico (18 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con una barra de agitación magnética y fusiónador. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h, luego se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. Los sólidos se lavaron con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se secaron para dar 1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (170 mg, 90%). LCMS: (ESI) m/z 290 [M+H].

Paso 5. *terc*-Butilo 4-hidroxi-4-((4-oxo-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato

[0219] El compuesto del título (235 mg, 33%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 21**, Paso 4, utilizando 1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (Paso 4, 160 mg, 0,55 mmol) como material de partida seguido de purificación por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:3 v/v) (210 mg, 76%). LCMS: (ESI) m/z 503 [M+H].

Paso 6. 5-((4-Hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético

[0220] El compuesto del título (235 mg, 33%) se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 21**, Paso 5 utilizando *terc*-Butilo 4-hidroxi-4-((4-oxo-1-(6-fenilpiridina-3-ilo)-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina 1-carboxilato (Paso 5, 210 mg, 0,42 mmol), como productos de partida material que se usó sin más purificación. LCMS: (ESI) m/z 402 [M+H].

[0221] Los compuestos intermedios en la Tabla 6 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito para el **Ejemplo 11**, Pasos 2, 3 y el Paso 6.

Tabla 6:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-32. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fenilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de ácido trifluoroacético	1-(4-bromofenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido fenilborónico	402
Intermedio 2-877. 1-(4'-fluoro-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de ácido trifluoroacético	1-(4-bromofenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 4-fluorofenilborónico	420
Intermedio 2-879. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3'-(trifluorometilo)bifenilo-4-ilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, trifluoroacético sal ácida	1-(4-bromofenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y ácido 3-trifluorofenilborónico	470

Ejemplo 12: Intermedio 2-13. 2-cloro-4-ácido fenoxibenzoico

[0222]

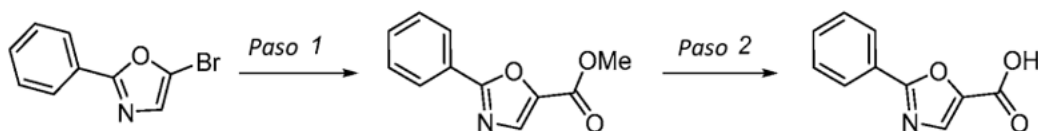


Intermedio 2-13

[0223] 2-Cloro-4-ácido hidroxibenzoico (3,00 g, 17,4 mmol), diclorometano (100 mL), ácido fenilborónico (4,24 g, 34,8 mmol), acetato de cobre (II) (7,87 g, 43,3 mmol), trietilamina (5,27 g, 52,1 mmol) y tamices moleculares (MS) 4Å (MS) (3,00 g) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una entrada de nitrógeno y barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice con diclorometano/metanol (10:1 v/v) para proporcionar 2-cloro-4-ácido fenoxibenzoico (Intermedio 2-13, 790 mg, 18%). LCMS: (ESI) m/z 247 [M-H].

Ejemplo 13: Intermedio 2-26. 2-feniloxazol-5-ácido carboxílico

[0224]



Intermedio 2-26

Paso 1. Metilo 2-feniloxazol-5-carboxilato

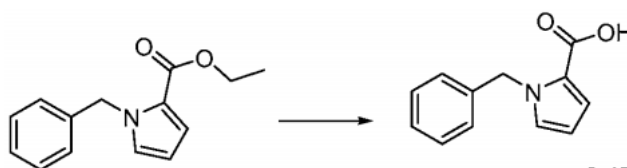
[0225] 5-Bromo-2-fenilo-1,3-oxazol (500 mg, 2,23 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (96 mg, 0,12 mmol), trietilamina (1,00 ml, 7,17 mmol) y metanol (20 ml) se añadieron a un reactor de tanque de presión de 50 ml (3 atm) equipado con una barra agitadora magnética y un termómetro. El reactor se evacuó y se lavó tres veces con nitrógeno. Se burbujó monóxido de carbono en el reactor y la mezcla resultante se agitó durante 16 h a 120°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 2 v/v) para proporcionar 2-feniloxazol-5-carboxilato de metilo (350 mg, 77%). LCMS: (ESI) m/z 204 [M+H].

Paso 2. 2-Feniloxazol-5-ácido carboxílico

[0226] El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el **Ejemplo 10**, Paso 2, utilizando 2-feniloxazol-5-carboxilato de metilo (Paso 1, 350 mg, 1,72 mmol) como productos de partida material, y se usó sin más purificación. LCMS: (ESI) m/z 188 [M-H].

Ejemplo 14: Intermedio 2-17. 1-Bencilo-1H-pirrol-2-ácido carboxílico

[0227]

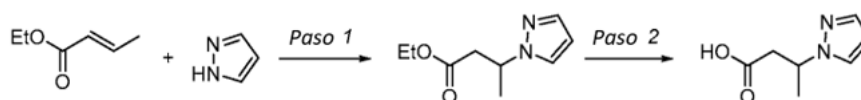


Intermedio 2-17

[0228] Etilo 1-bencilo-1H-pirrol-2-carboxilato (458 mg, 2,00 mmol), hidróxido de potasio (1,12 g, 20,0 mmol), agua (10 ml) y metanol (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, termómetro y fusionador. La solución resultante se agitó durante 16 h a 70°C. El pH de la solución se ajustó a 2 con ácido clorhídrico (6,0 M de agua) y la solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 1-bencilo-1H-pirrol-2-ácido carboxílico (Intermedio 2-17), que se usó en el siguiente paso sin purificación. LCMS: (ESI) m/z 200 [M-H].

Ejemplo 15: Intermedio 2-21. 3-(1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico

[0229]



Intermedio 2-21

Paso 1. Etilo 3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoato

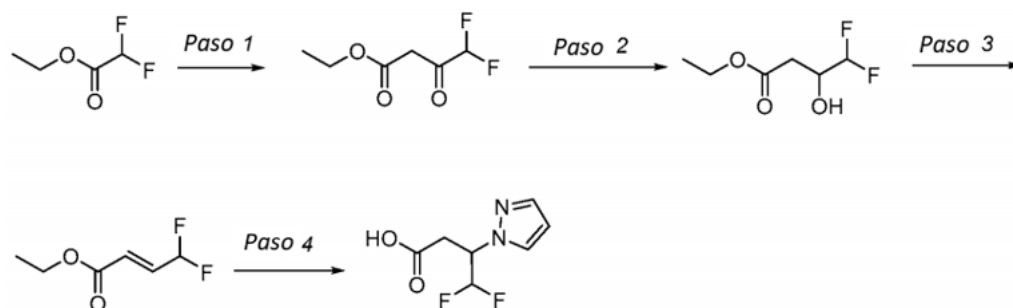
[0230] 1H-pirazol (1,00 g, 14,7 mmol), etilo (E)-but-2-enoato de etilo (2,50 g, 21,9 mmol), acetonitrilo (30 ml) y DBU se añadieron (1,20 g, 7,88 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (50 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar etilo 3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoato que se usó en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 183 [M+H].

Paso 2. 3-(1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico

[0231] El compuesto del título se preparó de acuerdo con un procedimiento similar descrito para el Ejemplo 10, paso 2 utilizando acetato de 3-(1H-pirazol-1-ilo)butanoato (Paso 1, 2,0 g, 11,0 mmol) como material de partida que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 16: Intermedio 2-51. 4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico

[0232]



Intermedio 2-51

Paso 1. Etilo 4,4-difluoro-3-oxobutanoato

[0233] Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con sodio. etóxido (28,3 g, 416 mmol) y etanol (80 ml) seguido de la adición de una solución de 2,2-difluoroacetato de etilo (43 g, 347 mmol) en acetato de etilo (170 ml) añadido lentamente con agitación a 23°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C. Tras enfriar a 23°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de ácido clorhídrico (6 M, 150 ml) y el pH de la solución se ajustó a 4-5. La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml) y las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional (29 g, 42%). GCMS m/z 166.

Paso 2. Etilo 4,4-difluoro-3-hidroxiobutanoato

[0234] Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con 4,4-difluoro-3-oxobutanoato de etilo (8 g, 48,16 mmol), tolueno (250 ml) y borohidruro de sodio (2,38 g, 64,63 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 65°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 a 1:2 v/v) para proporcionar 4,4-difluoro-3-hidroxiobutanoato de etilo (6,81 g, 84%). GCMS m/z 168.

Paso 3. (E)-etilo-4,4-difluorobut-2-enoato

[0235] Un fondo redondo de 25 ml el matraz se cargó con 4,4-difluoro-3-hidroxiobutanoato de etilo (5 g, 48,16 mmol) y pentóxido de fósforo (3,4 g, 23,62 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 70°C en un baño de aceite. El producto bruto se purificó por destilación a presión reducida (1 mm Hg) y la fracción se recogió a 100°C para dar (E)-etilo-4,4-difluorobut-2-enoato como un aceite incoloro (1,8 g, 25%) GCMS m/z 150.

Paso 4. 4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico

[0236] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 1H-pirazol (102 mg, 1,50 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) seguido de la adición de hidruro de sodio (52 mg, 2,17 mmol) a 0°C. La solución resultante se agitó 30 minutos a 0°C antes de añadir (E)-etilo 4,4-difluorobut-2-enoato (150 mg, 1,00 mmol). La solución resultante se agitó 16 h a 23°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 10 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). El pH de la

capa acuosa se ajustó a 4-5 con hidrócloruro (6 M) y se extrajo con diclorometano (2x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar ácido 4,4-difluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico (90 mg) como un aceite amarillo que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 191 [M+H].

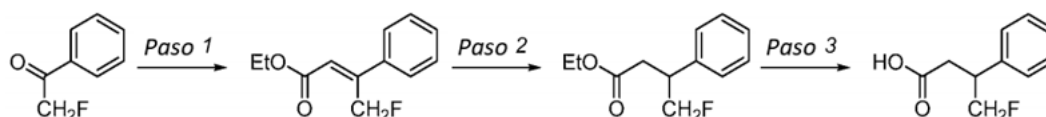
[0237] Los compuestos intermedios a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 16 anterior.

Tabla 7:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-52. 4,4-difluoro-3-(5-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico	3-fluoro-1H-pirazol	209
Intermedio 2-53. 4,4-difluoro-3-(4-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico	4-fluoro-1H-pirazol	209
Intermedio 2-99. 3-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)-4,4-ácido difluorobutanoico	4-cloro-1H-pirazol	225,227
Intermedio 2-100. 3-(3-cloro-1H-pirazol-1-ilo)-4,4-ácido difluorobutanoico	3-cloro-1H-pirazol	225, 227
Intermedio 2-101. 4,4-difluoro-3-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico	3-metilo-1H-pirazol	205
Intermedio 2-98. 3-(difluorometoxi)ácido ciclobutanocarboxílico	etilo 3-oxobutanoato (Paso 2) y 3-fluoro-1H-pirazol	173
Intermedio 2-163. 4,4,4-trifluoro-3-(1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico	2,2,2-trifluoroacetato (Paso 1) y pirazol 1H	209
Intermedio 2-163A. 4,4,4-trifluoro-3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)ácido butanoico	2,2,2-trifluoroacetato (Paso 1) y 3-fluoro-1H-pirazol	227

Ejemplo 17: Intermedio 2-43. 4-fluoro-3-ácido fenilbutanoico

[0238]



Intermedio 43

Paso 1. Etilo (Z)-4-fluoro-3-fenilbut-2-enoato

[0239] Hidruro de sodio (188 mg, 7,83 mmol) y tetrahydrofurano (10 ml) fueron añadidos a un matraz de fondo redondo de 100 ml con 3 cuellos equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un termómetro. Etilo 2-(dietoxifosforil)acetato (1,05 g, 4,68 mmol) se añadió gota a gota con agitación a 0°C y la solución resultante se agitó durante 1 h a 0°C. Se añadió una solución de 2-fluoro-1-feniletano-1-ona (500 mg, 3,62 mmol) en tetrahydrofurano (10 ml) a 0°C y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C y luego durante 16 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml) y se extrajo con éter (4 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:30 v/v) para proporcionar (Z)-4-fluoro-3-fenilbut-2-enoato de etilo (630 mg, 84%). LCMS: (ESI) m/z 209 [M+H].

Paso 2. Etilo 4-fluoro-3-fenilbutanoato

[0240] Etilo (Z)-4-fluoro-3-fenilbut-2-enoato (Paso 1, 200 mg, 0,96 mmol), paladio sobre carbono (10% en peso, 30 mg) y acetato de etilo (30 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se purgó y se presurizó con hidrógeno (2 atm) y luego se agitó durante 40 minutos a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar etilo 4-fluoro-3-fenilbutanoato que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. GCMS: m/z 210 [M+].

Paso 3. 4-Fluoro-3-ácido fenilbutanoico

[0241] Etilo 4-fluoro-3-fenilbutanoato (200 mg, 0,96 mmol), hidróxido de litio (202 mg, 4,80 mmol), agua (5 ml) y metanol (20 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El pH se ajustó a 5 con cloruro de hidrógeno (6,0 M de agua) y la mezcla se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (columna de preparación OBD Waters SunFire C18, 100 Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm; fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso al 0,05%, fase móvil B: acetonitrilo; gradiente: 20% de B a 60% de B durante 12 min; Detector: 220 y 254 nm) para dar 4-fluoro-3-ácido fenilbutanoico (**Intermedio 2-43**, 89 mg, 51%). LCMS: (ESI) m/z 181 [M-H]. ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 10,29-8,78 (m, 1H), 7,36-6,99 (m, 5H), 4,69-4,38 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 1H), 2,98-2,70 (m, 2H) ppm.

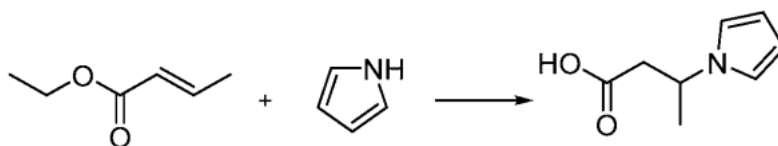
[0242] Los intermedios a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 17.

Tabla 8:

Nº de intermedio:	Precursor usado	MS (ESI, m/z) [M-H]
Intermedio 2-12. 3-(tiazol-2-ilo)ácido butanoico	1-(1,3-tiazol-2-ilo)etano-1-ona	170

Ejemplo 18: Intermedio 2-22. 3-(1H-pirrol-1-ilo)ácido butanoico

[0243]



Intermedio 2-22

[0244] 1H-pirrol (1,00 g, 14,9 mmol), etilo (2E)-but-2-enoato (1,70 g, 14,9 mmol) y DMF (20 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un termómetro. Esto fue seguido por la adición de hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 180 mg, 4,50 mmol) a -10°C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. El pH se ajustó a ~ 6 con ácido clorhídrico (acuoso 1,0 M). La solución resultante se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 3-(1H-pirrol-1-ilo)ácido butanoico (**Intermedio 2-22**) que se usó sin más purificación. LCMS: (ESI) m/z 152 [M-H]

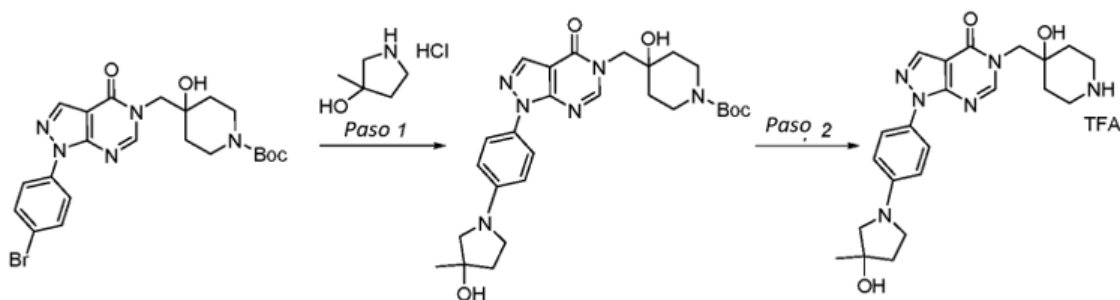
[0245] Los intermedios a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 18. Para **2-54** y **2-55**, la hidrólisis se facilitó mediante la adición de una solución de hidróxido de litio. (2,5 mmol) en agua (20 ml).

Tabla 9:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-54. 3-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-(1H)-ilo)ácido butanoico	octahidrociclopenta[c]pirrol	198
Intermedio 2-55. 3-(5,6-dihidrociclopenta[c]pirazol-2(4H)-ilo)ácido butanoico	2,4,5,6-tetrahidrociclopenta[c]pirazol	195

Ejemplo 19: Intermedio 2-931a. 1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0246]



Paso 1. Terc-butilo 4-hidroxi-4-([1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato

[0247] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusor y el termómetro se cargó con terc-butilo 4-[[1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (900 mg, 1,78 mmol), clorhidrato de 3-metilpirrolidina-3-ol (990 mg, 7,19 mmol), carbonato de cesio (3,82 g, 11,7 mmol), 1,4-dioxano (30 mL), tetra (dibencilidenoacetona)dipaladio (207 mg, 0,18 mmol) y Xphos (171 mg, 0,36 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100°C. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (50: 1-20:1, v/v) para dar terc-butilo 4-hidroxi-4-([1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato como un sólido amarillo (700 mg, 75%) LCMS: (ES) m/z 525 [M+H].

Paso 2. 1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0248] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 2 utilizando terc-butilo 4-hidroxi-4-([1-[4-(3-hidroxi-3-metilpirrolidina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato (200 mg, 0,38 mmol) como material de partida (210 mg, > 95%). LCMS: (ES) m/z 425 [M+H].

[0249] **Tabla 10:** Los intermedios a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 19.

Tabla 10:

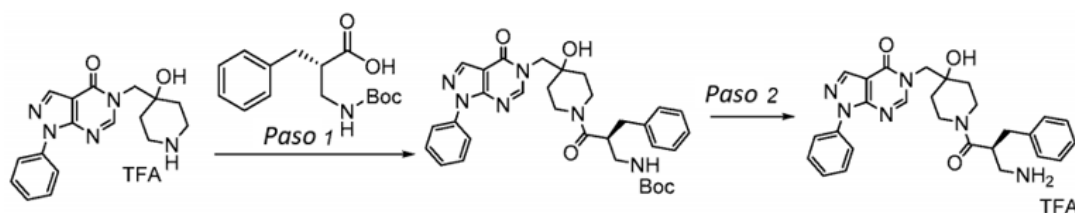
Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-410. 1-(3-(3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-ilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	terc-butilo 4-[[1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 3-azabicyclo[3,1,0]hexano	407, 408
Intermedio 2-1100. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-morfolinofenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	terc-butilo 4-[[1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y morfolina	411
Intermedio 2-1111. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal TFA	terc-butilo 4-[[1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 1-metilpiperazina	424
Intermedio 2-1112. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal TFA	terc-butilo 4-((1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 1-metilpiperazina	424

(Continuación)

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-1113. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-morfolinofenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	terc-butilo 4-((1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y morfolina	411
Intermedio 2-1114. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(piperidina-1-ilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	terc-butilo 4-((1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y piperidina	409
Intermedio 2-1115. 1-(4-(3-azabicyclo[3,1,0]hexano-3-ilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	terc-butilo 4-((1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato 3-azabicyclo[3,1,0]hexano	407

Ejemplo 20: N-[(2R)-2-bencilo-3-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo]-3-oxopropilo]prop-2-inamida

[0250]



Paso 1. Terc-butilo-N-[(2S)-2-bencilo-3-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo]-3-oxopropilo]carbamato

[0251] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 utilizando 5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona TFA (0,20 g, 0,46 mmol) y (2R)-2-bencilo-3-[[[(terc-butoxi)carbonilo]amino]ácido propanoico como materiales de partida seguidos de purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) (0,190 g, 57%) LCMS: (ESI) m/z 587 [M+H].

Paso 2. 5-[(1-[(2S)-3-amino-2-bencilpropanoil]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0252] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando terc-butilo N-[(2S)-2-bencilo-3-[4-hidroxi-4-((4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo]-3-oxopropilo]carbamato (0,190 g, 0,32 mmol) como material de partida que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 487 [M+H].

Tabla 11: Los intermedios a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 20.

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-487. (R)-5-((1-(2-amino-3-fenilpropanoil)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona sal de TFA	5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de TFA y (R)-2-(terc-ácido butoxicarbonilamino)-3-fenilpropanoico	473

(Continuación)

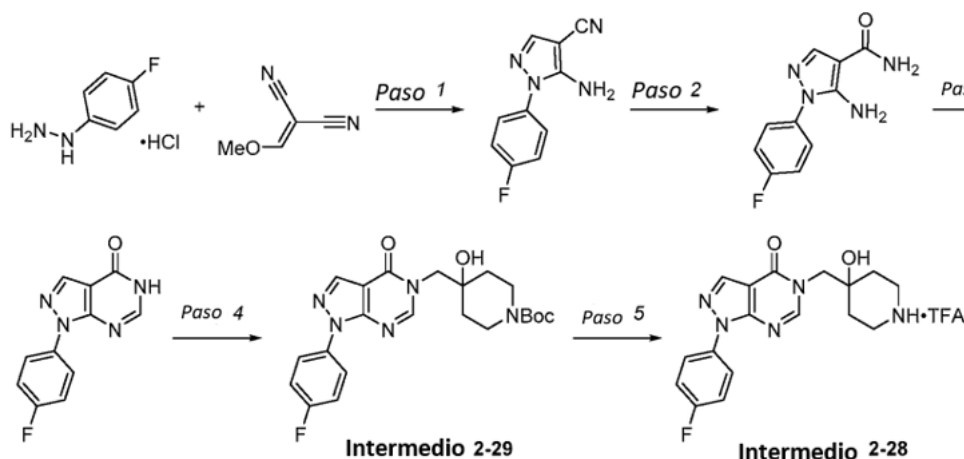
Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-934a. (R)-5-((1-(acetidina-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, sal de TFA	1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona TFA sal (Intermedio 2-28) y ácido 1-terc-butilo-2-oxo-1-[3],3-oxazocano-7-ácido carboxílico	427
Intermedio 2-935a. 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(piperidina-3-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal TFA	1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona TFA sal (Intermedio 2-28) y ácido 1-(terc-butoxicarbonilo)piperidina-3-ácido carboxílico	455
Intermedio 2-111. 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(1r,4r)-4-aminociclohexil]carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona TFA sal (Intermedio 2-28) y ácido trans-4-[(terc-butoxi)carbonilo]aminociclohexano-1-ácido carboxílico	469

Ejemplo 21: Intermedios 2-28 y 2-29

1-(4-Fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (Intermedio 2-28) y

terc-Butilo 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de metilo (Intermedio 2-29)

[0253]

**Paso 1. 5-Amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo**

[0254] 2-(metoximetileno)malononitrilo (1,00 g, 8,19 mmol), (4-fluorofenilo)clorhidrato de hidrazina (1,40 g, 8,61 mmol), trietilamina (1,66 g, 16,4 mmol) y etanol (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y fusionador. La solución resultante se calentó a reflujo durante 16 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (10:1 v/v) para dar 5-amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carbonitrilo (1,00 g, 60%). LCMS: (ESI) m/z 203 [M+H].

Paso 2. 5-Amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carboxamida

[0255] 5-Amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carboxamida (Paso 1, 900 mg, 4,45 mmol) se añadieron gota a gota a ácido sulfúrico (10 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. El pH de la solución se ajustó a 8 mediante la adición de carbonato de sodio (10% acuoso). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (4 x 50

ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 5-amino-1-(4-fluorofenilo)-1*H*-pirazol-4-carboxamida que se usó en el Paso 3 sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 221 [M+H].

5 Paso 3. 1-(4-Fluorofenilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona

[0256] 5-Amino-1-(4-fluorofenilo)-1*H*-pirazol-4-carboxamida (Paso 2, 1,00 g, 4,54 mmol), ortoformiato de trietilo (20 ml) y anhídrido acético (20 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y fusionador. La solución resultante se calentó a reflujo durante 1 h y luego se concentró al vacío. Los sólidos se recogieron y se lavaron con hexano (3 x 20 ml) para proporcionar 1-(4-fluorofenilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona que se utilizó en el siguiente paso sin más purificación. LCMS: (ESI) m/z 231 [M+H].

Paso 4. *tert*-Butilo 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

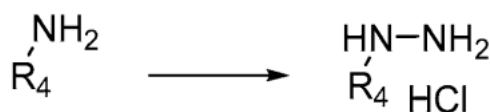
[0257] 1-(4-Fluorofenilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona (Paso 3, 1,00 g, 4,34 mmol), *tert*-butilo 1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (926 mg, 4,34 mmol), carbonato de cesio (4,30 g, 13,2 mmol) y DMF (50 mL) se agregaron a un fondo redondo de 100 mL matraz equipado con una barra agitadora magnética y termómetro. La solución resultante se agitó durante 5 h a 80°C. La solución resultante se diluyó con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (5 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (50:1 v/v) para dar *tert*-butilo 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

(Intermedio 2-29, 500 mg, 26%). LCMS: (ESI) m/z 444 [M+H]

Paso 5. 1-(4-Fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona sal del ácido trifluoroacético

[0258] *tert*-Butilo 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 4, 500 mg, 1,13 mmol), diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se añadieron a 50 ml matraz de fondo redondo equipado con una barra agitadora magnética y fusionador. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (Intermedio 2-28) que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 344 [M+H].

[0259] **Tabla 12:** Los intermedios en la **Tabla 12** se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 21. Todos los intermedios preparados de acuerdo con el **Intermedio 2-28** se aislaron como sales de TFA, a menos que se especifique lo contrario. Algunas hidrazinas se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General descrito a continuación.



[0260] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con anilina o amina correspondiente (89,20 mmol), ácido clorhídrico (100 ml, 6 N) seguido de la adición de una solución de nitrato de sodio (107,25 mmol) en agua (20 mL) agregado lentamente con agitación durante 1 h a -20 a -10°C. A la reacción se le añadió lentamente una solución de SnCl₂ (269,2 mmol) en ácido clorhídrico (50 ml, 12 N) y la agitación continuó durante 1 h. La reacción se calentó a 23°C y el pH se ajustó a 8 con hidróxido de potasio (6 N). Los sólidos se eliminaron por filtración. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar la hidrazina deseada.

Tabla 12:

Nº de Intermedio:	Procedimiento utilizado de acuerdo con el intermedio	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-a. 1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(4-bromofenilo)hidrazina sal de clorhidrato	404, 406
Intermedio 29-xa. terc-butilo 4-((1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	2-29	(4-bromofenilo)hidrazina sal de clorhidrato	504,506
Intermedio 2-16. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(p-tolilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		340
Intermedio 2-18. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		326
Intermedio 2-19. 1-ciclopropilo-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		290
Intermedio 2-20. 3-(5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzoato de metilo	2-28		384
Intermedio 2-30. 1-(3-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(3-bromofenilo)hidrazina sal de clorhidrato	404, 406
Intermedio 30a terc-butilo 4-[[1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	2,29	(3-bromofenilo)hidrazina sal de clorhidrato	504, 506
Intermedio 2-36. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fenoxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		418
Intermedio 2-28a. 1-(4-(terc-butilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		382
Intermedio 2-28b. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-mesitil-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		368
Intermedio 2-28c. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-isopropilfenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		368

(Continuación)

Nº de Intermedio:	Procedimiento utilizado de acuerdo con el intermedio	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-28d. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(trifluorometilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		394
Intermedio 2-28f. 1-ciclohexilo-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		332
Intermedio 2-28g. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(piridina-3-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		327
Intermedio 2-28h. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfonilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		404
Intermedio 2-28i. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(piridina-4-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		327
Intermedio 2-28j. 1-(3,4-diclorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		394, 396
Intermedio 2-28k. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-(trifluorometilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		394
Intermedio 2-119a. 1-(4-Clorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		360
Intermedio 2-94. 5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28		356
Intermedio 926aa. 5-((4-Hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-metoxifenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, sal de TFA	2-28	(3-metoxifenilo)hidrazina sal de clorhidrato	356
Intermedio 2-93. 1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	La hidrazina se preparó de acuerdo con el Procedimiento General anterior	422
Intermedio 2-150. terc-butilo 4-hidroxi-4-([4-oxo-1-[4-(trifluorometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato	2-29	(4-(trifluorometilo)fenilo)hidrazina	494

(Continuación)

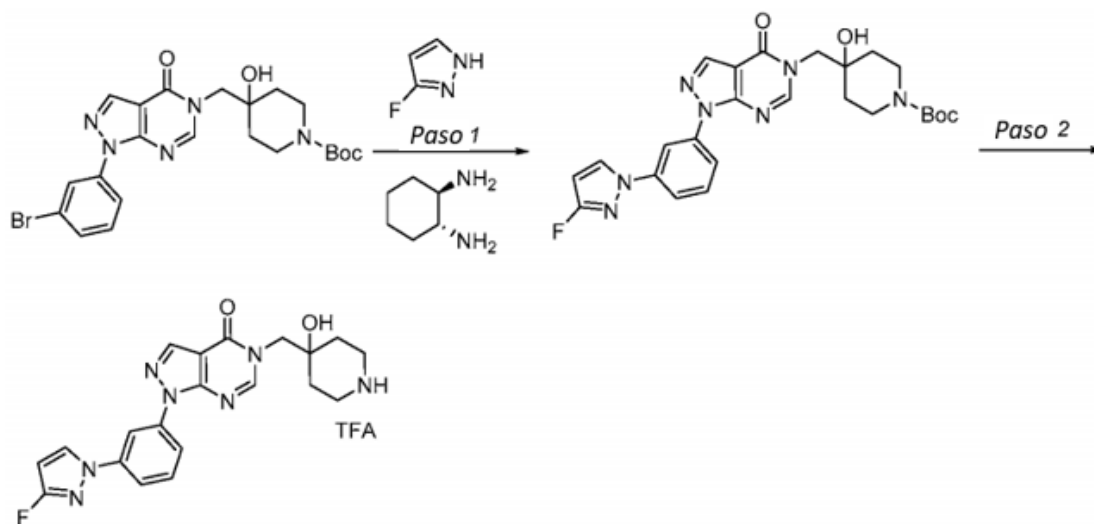
Nº de Intermedio:	Procedimiento utilizado de acuerdo con el intermedio	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-2c. terc-butilo 4-((1-(4-Clorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato	2-29	4-clorofenilhidrazina	460
Intermedio 2-181aa. 5-((4-Hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2-metoxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(2-metoxifenilo)clorhidrato de hidrazina	356
Intermedio 2-925aa. 1-(4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	2-28	4-cloro-1-(4-hidrazinilfenilo)-1H-pirazol	426, 428
Intermedio 2-859aa. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metiltio)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(4-(metiltio)fenilo)clorhidrato de hidrazina, preparado de acuerdo con el procedimiento utilizado para el intermedio 2-28 utilizando (4-(metiltio)fenilo)anilina como material de partida	371
Intermedio 2-815a. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-nitrofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	2-28	Clorhidrato de 3-nitrofenilhidrazina	370
Intermedio 2-817a. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-nitrofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	2-28	Clorhidrato de 4-nitrofenilhidrazina	370
Intermedio 2-678a. 1-(4-Bromo-3-metoxifenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(4-bromo-3-metoxifenilo)hidrazina preparada a partir de 4-bromo-3-metoxianilina	434, 436
Intermedio 2-533a. 1-(4-etilfenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	2-28	(4-etilfenilo)clorhidrato de hidrazina preparado a partir de 4-etilanilina	353
Intermedio 2-535a. 1-(4-Ciclopropilfenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(4-ciclopropilfenilo)clorhidrato de hidrazina preparado a partir de 4-ciclopropilanilina	365
Intermedio 2-329a. 5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)-1H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	228	4-hidrazinilo-1-metilo-1H-pirazol	329
Intermedio 2-331a. 1-(1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	1-ciclopropilo-4-hidrazinilo-1H-pirazol	355
Intermedio 2-330a. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(1-fenilo-1H-pirazol-4-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	4-hidrazinilo-1-fenilo-1H-pirazol	391

(Continuación)

Nº de Intermedio:	Procedimiento utilizado de acuerdo con el intermedio	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-320aa. 1-(3-bromo-4-Clorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	(3-bromo-4-clorofenilo)hidrazina HCl	437, 439
Intermedio 2-258ba. 1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	3-bromo-4-fluorofenilhidrazina HCl	422, 424
Intermedio 2-256. 1-(4-fluoro-3-metoxifenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	3-metoxi-4-fluorofenilhidrazina HCl	373
Intermedio 2-252A. 1-(6-fluoropiridina-3-ilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	2-28	2-fluoro-5-hidrazinilpiridina HCl	344

Ejemplo 22: Intermedio 2-922a. 1-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0261]



Paso 1. Terc-butilo 4-[[1-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[0262] Un fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml equipado con un globo de nitrógeno, el fusionador de la barra agitadora magnética y el termómetro se cargaron con terc-butilo 4-[[1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (**Intermedio 30a**, 294 mg, 0,58 mmol), 1,4-dioxano (10 ml), 3-fluoro-1H-pirazol (100 mg, 1,16 mmol), CuI (5,7 mg, 0,03 mmol), carbonato de potasio (248 mg, 1,79 mmol) y (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina (17 mg, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 100°C bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (5: 1-2:1, v/v) para dar terc-butilo 4-[[1-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (100 mg, 34%). LCMS: (ES) m/z 510 [M+H].

Paso 2. 1-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0263] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando terc-butilo-4-((1-[3-(3-fluoro-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 1, 100 mg, 0,20 mmol), como material de partida (110 mg, > 95%). LCMS: (ES) m/z 410 [M+H].

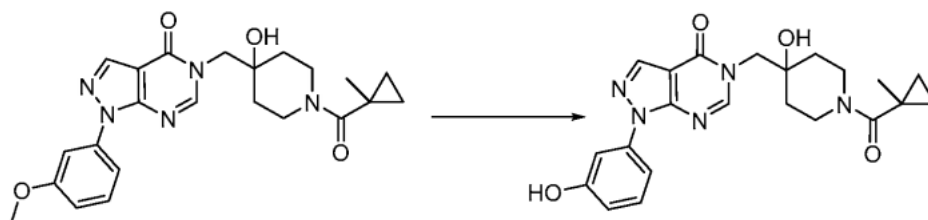
[0264] El producto intermedio a continuación se sintetizó de acuerdo con el Procedimiento General descrito anteriormente en el Ejemplo 22.

Tabla 13:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI, m/z) [M+H] ⁺
Intermedio 923a. 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(4-(trifluorometilo)-1H-pirazol-1-ilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	Intermedio 29-xa terc-butilo 4-((1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 4-(trifluorometilo)-1H-pirazol	557

Ejemplo 23: Intermedio 926a. 5-((4-Hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-hidroxifenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

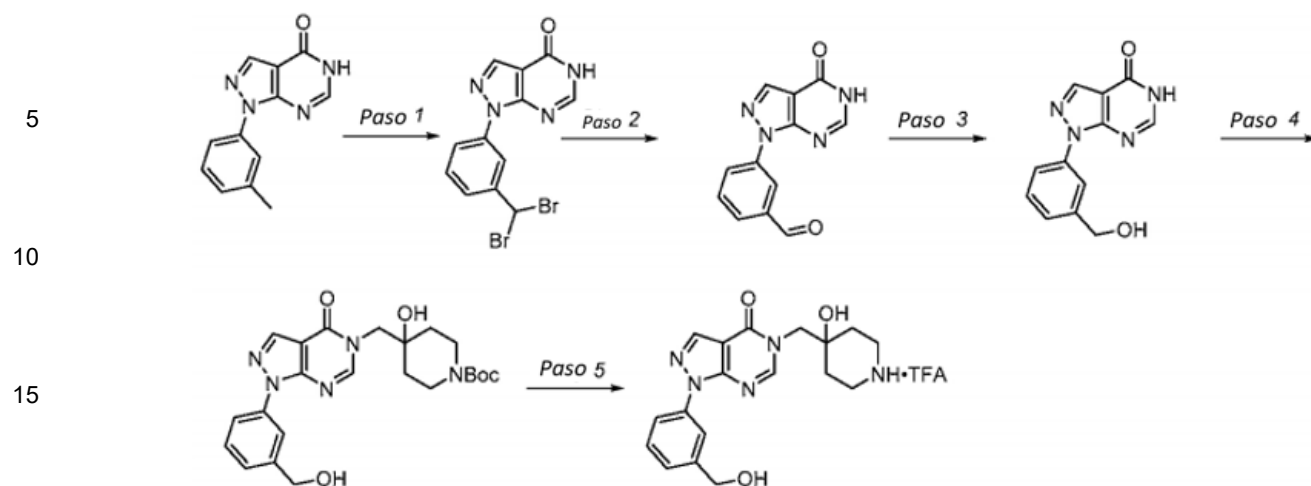
[0265]



[0266] Un fondo redondo de 50 ml de 3 cuellos equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética y termómetro se cargó con 5-((4-hidroxi-1-((1-metilciclopropilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 6, utilizando 5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(3-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona Intermedio 926aa y 1-metilciclopropano-1-ácido carboxílico (800 mg, 1,74 mmol) y diclorometano (5 ml). A la reacción se le añadió tribromuro de boro en diclorometano (8,69 ml, 8,69 mmol, 1 M) gota a gota con agitación a -50°C. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 16 h a 25°C. La reacción se detuvo con agua (20 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 5-((4-hidroxi-1-((1-metilciclopropilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona como un sólido amarillo claro (620 mg, 84%). LCMS: (ESI) m/z 424 [M+H].

Ejemplo 24: Intermedio 2-33. 1-(3-(hidroximetilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético

[0267]



1-(*m*-Tolilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0268] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el **Ejemplo 21**, Paso 1 al Paso 3, utilizando cloruro de hidrógeno (3-metilfenilo)hidrazina como material de partida (7,27 g, 64%). LCMS: (ESI) m/z 227 [M+H].

Paso 1. 1-(3-(Dibromometilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0269] 1-(*m*-Tolilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (500 mg, 2,21 mmol), peróxido de benzoilo (268 mg, 1,05 mmol), *N*-bromosuccinimida (473 mg, 2,66 mmol) y tetracloruro de carbono (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un fusionador. La solución resultante se agitó durante 16 h a 100°C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar 1-(3-(dibromometilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 383, 385, 387 [M+H].

Paso 2. 3-(4-Oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzaldehído

[0270] 1-(3-(Dibromometilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (Paso 1, 800 mg, 2,08 mmol), carbonato de calcio (10,0 g), 1,4-dioxano (50 ml) y agua (50 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un fusionador. La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío para dar 3-(4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzaldehído que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 241 [M+H].

Paso 3. 1-(3-(Hidroximetilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0271] 3-(4-Oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzaldehído (Paso 2, 500 mg, 2,08 mmol), metanol (30 ml) y borohidruro de sodio (70 mg, 1,85 mmol, 0,89 equiv.) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un fusionador. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa con diclorometano/metanol (5:1 v/v) para proporcionar 1-(3-(hidroximetilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (120 mg, 24%). LCMS: (ESI) m/z 243 [M+H].

Paso 4. *tert*-Butilo 4-hidroxi-4-((1-(3-(hidroximetilo)fenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato

[0272] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 21**, Paso 4, utilizando 1-(3-(hidroximetilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (Paso 3, 300 mg, 1,24 mmol) como material de partida seguido de purificación por TLC preparativa con diclorometano/metanol (20:1 v/v) (80 mg, 14%). LCMS: (ESI) m/z 456 [M+H].

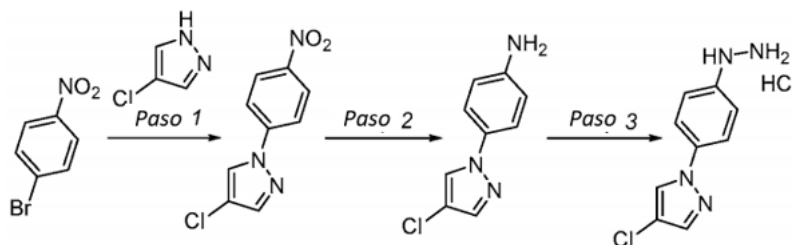
Paso 5. 1-(3-(Hidroximetilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético

[0273] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 21**, Paso 4, utilizando *tert*-butilo 4-hidroxi-4-((1-(3-(hidroximetilo)fenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato de etilo como material de partida (Paso 4, 80 mg, 0,18 mmol) y se usó sin purificación

adicional. LCMS: (ESI) m/z 356 [M+H]

Ejemplo 25: Intermedio 925a 4-cloro-1-(4-hidrazinilfenilo)-1H-pirazol, sal de HCl

[0274]



Paso 1. 4-Cloro-1-(4-nitrofenilo)-1H-pirazol

[0275] Se cargó un fondo redondo de 3 bocas de 250 ml con un fusionador de barra agitadora magnética y un termómetro con 4-cloro-1H-pirazol (3 g, 29 mmol), N,N-dimetilformamida (80 ml), 1-fluoro-4-nitrobenceno (4 g, 28,4 mmol) y carbonato de cesio (27,8 g, 85,3 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 110°C. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió con agua (150 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (50 ml) y se secaron en un horno para proporcionar 4-cloro-1-(4-nitrofenilo)-1H-pirazol como un sólido amarillo claro (6,2 g, 96%). LCMS: (ESI) m/z 224, 226 [M+H].

Paso 2. 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)benzenamina

[0276] Un fondo redondo de 100 cuellos y 3 cuellos equipado con un fusionador de barra agitadora magnética y un termómetro se cargó con 4-cloro-1-(4-nitrofenilo)-1H-pirazol (Paso 1, 3 g, 13,4 mmol), etanol (10 ml), agua (10 ml), hierro (2,5 g, 44,8 mmol), cloruro de amonio (2,1 g, 39,3 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 80°C. Después de enfriarse a 23°C, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-cloro-1-(4-nitrofenilo)-1H-pirazol como un sólido amarillo claro (2,0 g, 77%). LCMS: (ESI) m/z 194, 196 [M+H].

Paso 3. 4-cloro-1-(4-hidrazinilfenilo)-1H-pirazol, sal de hidroccloruro

[0277] Un fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml con una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con 4-(4-cloro-1H-pirazol-1-ilo)anilina (Paso 2, 2,0 g, 10,33 mmol), ácido clorhídrico (12 N, 20 ml) y etanol (10 ml). La solución resultante se enfrió a -20°C seguido de nitrito de sodio (1,06 g, 15,4 mmol) en agua (5 ml) añadido gota a gota con agitación a -20°C. Después de agitar la mezcla durante 0,5 h a -10°C, se añadió cloruro de estaño (II) (4,6 g, 20,4 mmol) en porciones a -10°C. La solución resultante se agitó luego durante 0,5 h adicionales a -10°C. Los sólidos se recogieron por filtración y se secaron en un horno para proporcionar la sal de HCl de 4-cloro-1-(4-hidrazinilfenilo)-1H-pirazol (800 mg en bruto, 32%). LCMS: (ESI) m/z 209, 211 [M+H].

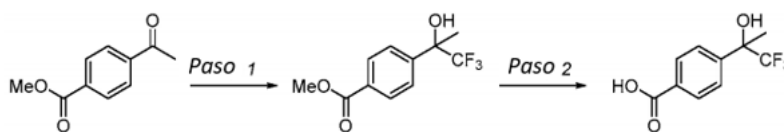
[0278] Los compuestos intermedios de la Tabla 14 se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 25.

Tabla 14:

Nº de intermedio:	Precursor utilizado (Paso 2 y Paso 3 para la síntesis)	LCMS: (ESI, m/z) [M+H] ⁺
Intermedio 2-1329. 4-hidrazinilo-1-metilo-1H-pirazol, sal de HCl	1-metilo-4-nitro-1H-pirazol	113
Intermedio 2-330a 4-hidrazinilo-1-fenilo-1H-pirazol, sal de HCl	1-fenilo-4-nitro-1H-pirazol	175
Intermedio 2-331a. 1-ciclopropilo-4-hidrazinilo-1H-pirazol, sal de HCl	1-ciclopropilo-4-nitro-1H-pirazol	139

Ejemplo 26: intermedio 2-35. 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)ácido benzoico

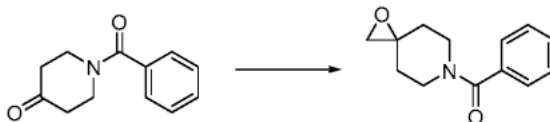
[0279]

**Intermedio 2-35****Paso 1. Metilo 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)benzoato**

[0280] Se añadieron metilo 4-acetilbenzoato (1,00 g, 5,61 mmol), tetrahidrofurano (50 ml), fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 33 ml) y trimetilo(trifluorometilo)silano (2,40 g, 16,9 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml a 0°C. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Se añadió salmuera (10 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (15:85 v/v) para dar 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)benzoato de metilo (850 mg, 53 %). LCMS: (ESI) m/z 249 [M+H].

Paso 2. 4-(1,1,1-Trifluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)ácido benzoico

[0281] Metilo 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)benzoato (Paso 1, 450 mg, 1,81 mmol), metanol (30 ml), hidróxido de litio (228 mg, 5,43 mmol) y agua (10 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml. La solución resultante se agitó durante 2 h a 60°C y luego se concentró al vacío. El valor de pH de la solución se ajustó a 4 con cloruro de hidrógeno (1,0 M acuoso). La solución se extrajo luego con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-(1,1,1-trifluoro-2-hidroxipropano-2-ilo)ácido benzoico (**Intermedio 2-35**) que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 233 [M-H].

Ejemplo 27: Intermedio 2-36. Fenilo(1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona**[0282]****Intermedio 2-36**

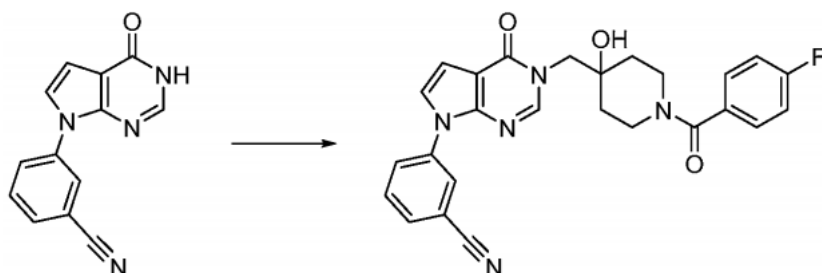
[0283] Yoduro de trimetilsulfoxonio (11,2 g, 51,0 mmol), dimetilsulfóxido (15 ml) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 157 mg, 6,54 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una agitación magnética. La mezcla resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 1-benzoylpiperidina-4-ona (500 mg, 2,18 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo para proporcionar fenilo (1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona (**Intermedio 2-36**, 2,00 g, 54%). LCMS: (ESI) m/z 218 [M+H].

[0284] Los compuestos intermedios de la Tabla 15 se prepararon de acuerdo con un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 27.

Tabla 15:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-46. (4-fluorofenilo) (1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona	1-(4-fluorobenzoyl)piperidina-4-ona	236
Intermedio 2-619a. 6-ciclopropanocarbonilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano	1-(ciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ona	181

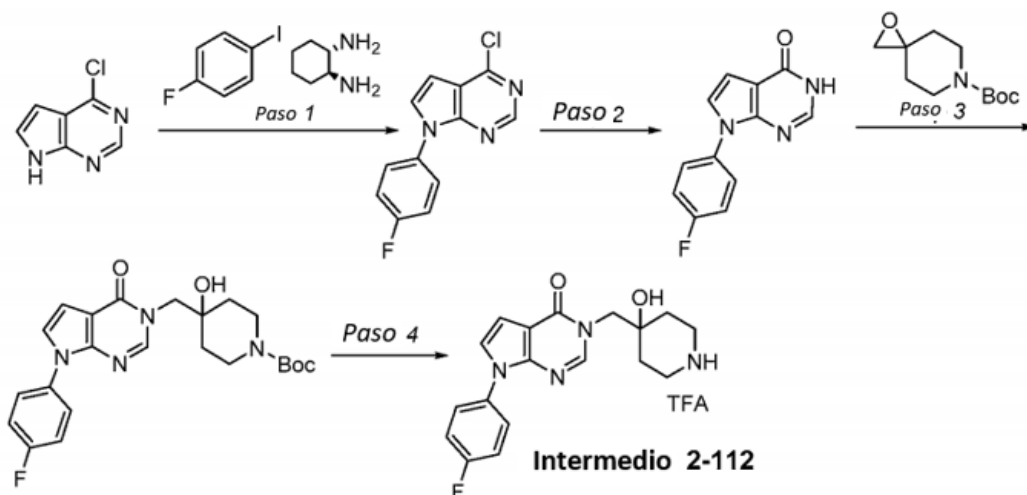
Ejemplo 28: Intermedio 2-40. 3-(3-((1-(4-fluorobenzoyl)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7 H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo**[0285]**



[0286] 3-(4-Oxo-3,4-dihidro-7 H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (preparado a partir de pirrolo[2,3-d]pirimidina y ácido 3-cianofenilborónico) (180 mg, 0,76 mmol), (4-fluorofenilo) (1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona (**Intermedio 2-46**, 180 mg, 0,77 mmol), carbonato de cesio (745 mg, 2,29 mmol) y DMF (10 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un fusionador. La solución resultante se agitó durante 90 minutos a 80°C y luego se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 40 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 472 [M+H].

Ejemplo 29: Intermedio 2-112. 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona sal de ácido trifluoroacético

[0287]



Paso 1. 4-cloro-7-(4-fluorofenilo)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina

[0288] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 mL equipado con una entrada de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 4-cloro-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (2g, 13,0 mmol), 1-fluoro-4-yodobenceno (3,3 g, 14,9 mmol), carbonato de potasio (3,58 g, 25,9 mmol), 1,4-dioxano (40 ml), (1R,2R)-ciclohexano-1,2-diamina (300 mg, 2,63 mmol) y yoduro cuproso (493 mg, 2,59 mmol). La solución resultante se agitó 16 h a 110°C en un baño de aceite bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 25°C, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 2, v/v) para proporcionar 4-cloro-7-(4-fluorofenilo)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina como sólido amarillo claro (1,0 g, 31%). LCMS: (ESI) m/z 248, 250 [M+H].

Paso 2. 7-(4-Fluorofenilo)-3H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona

[0289] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, el fusionador y el termómetro se cargaron con 4-cloro-7-(4-fluorofenilo)-7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina (Paso 1, 800 mg, 3,23 mmol), 1,4-dioxano (10 ml, 118,0 mmol), agua (50 ml), carbonato de potasio (4,2 g, 30,4 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (727 mg, 6,48 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (70 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrollo[2,3-d]pirimidina-4-ona como un sólido blanco (700 mg, 94%). LCMS: (ESI) m/z 230 [M+H].

Paso 3. terc-butilo 4-((7-(4-fluorofenilo)-4-oxo-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3(7H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[0290] El compuesto del título (500 mg, 43%), se preparó de acuerdo con el esquema del procedimiento en el **Ejemplo 21**, Paso 4, utilizando 7-(4-fluorofenilo)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (Paso 2, 600 mg, 2,62 mmol) como material de partida seguido de una purificación por cromatografía en columna eluyendo con metanol/diclorometano (1:20, v/v) LCMS: (ESI) m/z 443 [M+H].

Paso 4. 7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona sal de ácido trifluoroacético

[0291] El compuesto del título (470 mg, 95%) se preparó de acuerdo con el esquema del procedimiento en el **Ejemplo 21**, Paso 5, utilizando terc-butilo 4-[[7-(4-fluorofenilo)-4-oxo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 3, 500 mg, 1,13 mmol) como material de partida LCMS: (ESI) m/z 343 [M+H].

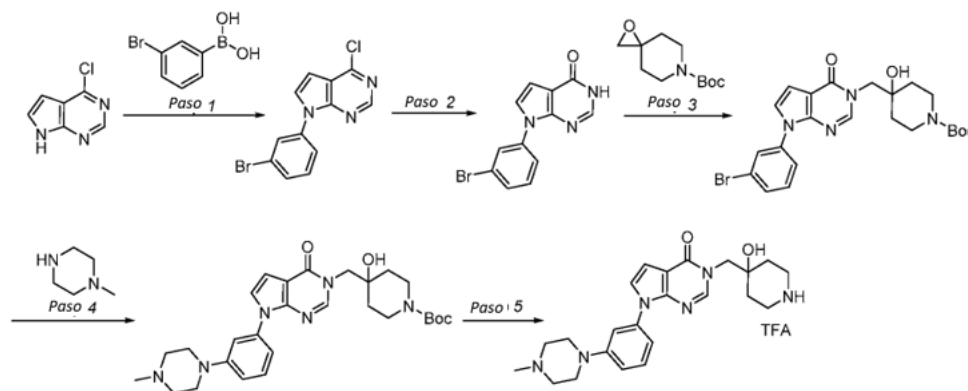
[0292] El compuesto intermedio en la Tabla 16 se preparó usando un procedimiento similar al descrito para el **Ejemplo 30**.

Tabla 16:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-2100. 7-(5-fluoropiridina-2-ilo)-3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona	4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y 2-bromo-5-fluoropiridina	344

Ejemplo 31: Intermedio 2-2,101. 3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona, sal de ácido trifluoroacético

[0293]

**Paso 1. 7-(3-bromofenilo)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina**

[0294] Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,0 g, 13,0 mmol), (3-bromofenilo)ácido borónico (3,12 g, 15,5 mmol), acetato cúprico (708 mg, 3,90 mmol), diclorometano (60 ml) y piridina (3,08 g, 38,94 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 h a 25°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico (40 ml, 6 N), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 2, v/v) para dar 7-(3-bromofenilo)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,0 g, 50%). LCMS: (ESI) m/z 308, 310, 312 [M+H].

Paso 2. 7-(3-bromofenilo)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona

[0295] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, el fusionador y el termómetro se cargaron con 7-(3-bromofenilo)-4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (Paso 1, 800 mg, 2,59 mmol), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (581 mg, 5,18 mmol), carbonato de potasio (3,37 g, 24,4 mmol), 1,4-dioxano (20 ml) y agua (40 ml). La solución resultante se agitó 16 h a 100°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (9:1, v/v) para dar 7-(3-bromofenilo)-

3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (600 mg, 80%). LCMS: (ESI) m/z 290, 292 [M+H].

Paso 3. Terc-butilo 4-((7-(3-bromofenilo)-4-oxo-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3(7H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[0296] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 7-(3-bromofenilo)-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (300 mg, 1,03 mmol), terc-butilo 1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (264 mg, 1,24 mmol), carbonato de cesio (Paso 2, 1,01 g, 3,10 mmol) y N,N-dimetilo-formamida (20 ml). La solución se agitó durante 2 h a 80°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar terc-butilo 4-[[7-(3-bromofenilo)-4-oxo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (230 mg). LCMS: (ESI) m/z 503, 505 [M+H].

Paso 4. Terc-butilo 4-hidroxi-4-((7-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-4-oxo-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3(7H)-ilo)metilo)piperidina-1-carboxilato

[0297] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con terc-butilo 4-[[7-(3-bromofenilo)-4-oxo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 3, 170 mg, 0,34 mmol), 1-metilpiperazina (44,3 mg, 0,44 mmol), carbonato de cesio (332,5 mg, 1,02 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio-cloroformo (35,2 mg, 0,03 mmol) y (+/-)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (21 mg, 0,03 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110°C en un baño de aceite bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 25°C, los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se diluyó con agua (100 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, v/v) para dar terc-butilo 4-hidroxi-4-[[7-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato (100 mg, 57%). LCMS: (ESI) m/z 523 [M+H].

Paso 5. 3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-una, sal de TFA

[0298] Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con terc-butilo 4-hidroxi-4-[[7-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-4-oxo-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-3-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato (Paso 4, 100 mg, 0,19 mmol), diclorometano (10 ml) y ácido trifluoroacético (1 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25°C. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar la sal TFA de 3-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-7-[3-(4-metilpiperazina-1-ilo)fenilo]-3H,4H,7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona (130 mg, > 95%). LCMS: (ESI) m/z 423 [M+H].

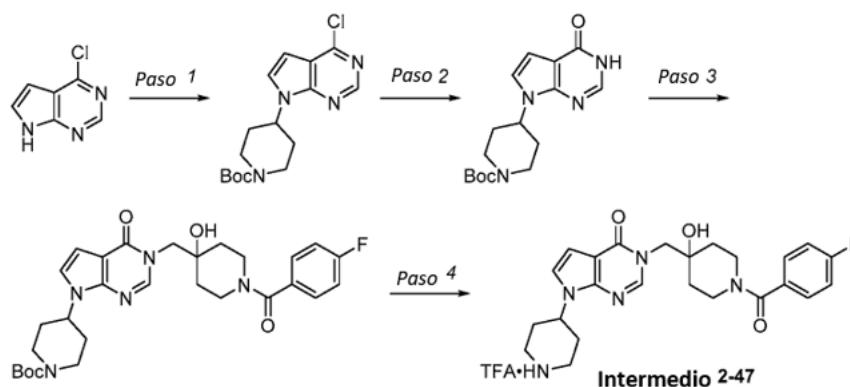
[0299] Los compuestos intermedios de la Tabla 17 se prepararon usando un procedimiento similar al descrito para el Ejemplo 31 y se aisló como sales de TFA.

Tabla 17:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ESI) m/z [M+H]
Intermedio 2-2102: 7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-6-metilo-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona	4-cloro-6-metilo-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y (4-fluorofenilo)ácido borónico. La síntesis no incluye el paso 4	357
Intermedio 2-2103: 3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-morfolinofenilo)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona	4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, ácido 3-bromoborónico y morfolina	410
Intermedio 2-2105: 3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(4-morfolinofenilo)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona	4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina, ácido 4-bromoborónico y morfolina	410
Intermedio 872a. 3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(3-(piperidina-1-ilmetilo)fenilo)-3H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona	4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y (3-formilfenilo)ácido borónico. *	422
Intermedio 2-2105: 7-(4-fluoro-3-(piperidina-1-ilmetilo)fenilo)-3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona	4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina y (3-formilo-4-fluorofenilo)ácido borónico. *	440
* La introducción de piperidina se logró en condiciones de aminación reductora cuando una solución de 3-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)benzaldehído intermedio (600 mg, 2,33 mmol), piperidina (198 mg, 2,33 mmol), diclorometano (50 ml) y ácido acético glacial (0,2 ml) se trataron con cianoborohidruro de sodio (294 mg, 4,68 mmol) a 0°C.		

Ejemplo 32: Intermedio 2-47. 3-((1-(4-fluorobenzilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(piperidina-4-ilo)-3,7-dihidro-4H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético

[0300]



Paso 1 *tert*-Butilo 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato

[0301] 4 Cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina (2,00 g, 13,0 mmol), *tert*-butilo 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de metilo (7,80 g, 38,8 mmol), trifetilfosfina (4,52 g, 17,2 mmol) y Se añadieron tetrahidrofurano (120 ml) a un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 500 ml equipado con una entrada de nitrógeno y una barra de agitación magnética. Luego se añadió gota a gota una solución de azodicarboxilato de dietilo (6,80 g, 39,1 mmol) en tolueno (30 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente, se inactivó mediante la adición de agua (100 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar *tert*-butilo del 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato (2,50 g, 57%). LCMS: (ESI) m/z 337 [M+H].

Paso 2. *tert*-Butilo del ácido 4-(4-oxo-3,4-dihidro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato

[0302] *tert*-Butilo 4-(4-cloro-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato de metilo (Paso 1, 2,50 g, 7,42 mmol), DABCO (1,70 g, 15,2 mmol), carbonato de potasio (10,2 g, 73,8 mmol), 1,4-dioxano (80 ml) y agua (40 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un fusor. La solución resultante se agitó durante 4 h a 60°C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (5 x 50

ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando diclorometano/metanol (10/1 v/v) para dar *tert*-butilo 4-(4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina 7-ilo)piperidina-1-carboxilato (1,30 g, 55%). LCMS: (ESI) *m/z* 319 [M+H]

Paso 3. *tert*-Butilo 4-(3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato

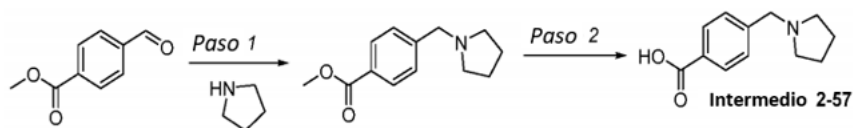
[0303] *tert*-butilo 4-(4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato de metilo (Paso 2, 600 mg, 1,88 mmol), (4-fluorofenilo) (1-oxo-6-azaespiro[2,5]octano-6-ilo)metanona (**Intermedio 2-46**, 300 mg, 1,28 mmol), carbonato de cesio (1,25 g, 3,83 mmol) y DMF (50 mL) se agregaron a un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con una barra de agitación magnética y fusión. La solución resultante se agitó durante 2 h a 80°C y luego se inactivó mediante la adición de agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa con metanol/diclorometano (1:20 v/v) para dar *tert*-butilo 4-(3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato de metilo (600 mg, 58 %). LCMS: (ESI) *m/z* 554 [M+H].

Paso 4. 3-((1-(4-Fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(piperidina-4-ilo)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético

[0304] *tert*-Butilo 4-(3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-ilo)piperidina-1-carboxilato de metilo (Paso 3, 600 mg, 1,08 mmol), diclorometano (30 ml) y ácido trifluoroacético (6 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida para dar 3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(piperidina-4-ilo)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-47**) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: (ESI) *m/z* 454 [M+H].

Ejemplo 33: Intermedio 2-57. 4-(pirrolidina-1-ilmetilo)ácido benzoico

[0305]



Paso 1. Metilo 4-(pirrolidina-1-ilmetilo)benzoato

[0306] Un matraz de 250 mL de fondo redondo se cargó con metilo 3-formilbenzoato (1 g, 6,09 mmol) pirrolidina (433 mg, 6,09 mmol) y cloroformo (100 ml). La solución resultante se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadieron borohidruro de sodio (70 mg, 1,85 mmol) y ácido acético (5 ml) a la mezcla a 0°C. La solución resultante se agitó 16 h a 23°C. El pH de la solución se ajustó a 8 con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 4 v/v) para proporcionar 4-(pirrolidina-1-ilmetilo)benzoato de metilo (500 mg, 37%) como un aceite incoloro. LCMS: (ESI) *m/z* 220 [M+H].

Paso 2. 3-(Pirrolidina-1-ilmetilo)ácido benzoico

[0307] Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con metilo 3-(pirrolidina-1-ilmetilo)benzoato (500 mg, 2,28 mmol), metanol (20 ml), hidróxido de litio (274 mg, 11,44 mmol) y agua (5 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 40°C. El pH de la solución se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (6,0 M). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (3 x 20 ml) y se secaron en un horno para proporcionar 4-(pirrolidina-1-ilmetilo)ácido benzoico como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional (**Intermedio 2-57**, 650 mg, > 95%). LCMS (ESI) *m/z* 206 [M+H].

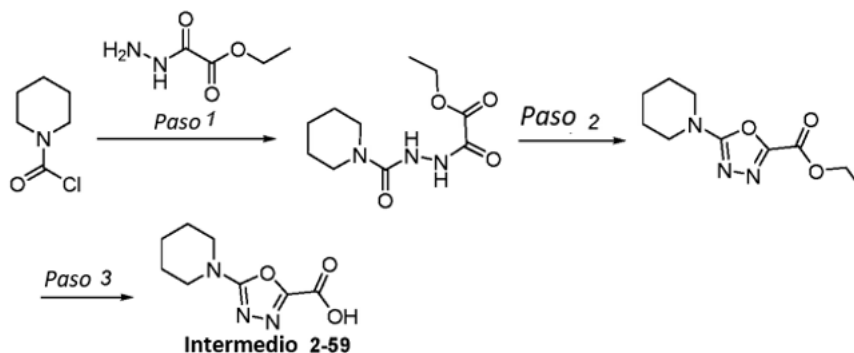
[0308] Los compuestos intermedios en la Tabla 18 se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos anteriores.

Tabla 18.:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-58. 4-(morfolinometilo)ácido benzoico	metilo 3-formilbenzoato y morfolina	222
Intermedio 2-176. 4-[(6-fluoropiridina-2-ilo)amino]ciclohexano-1-ácido carboxílico	etilo 4-oxociclohexano-1-carboxilato y 6-fluoropiridina-2-amina	239

Ejemplo 34: Intermedio 2-59. 5-(Piperidina-1-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ácido carboxílico

[0309]

**Paso 1. Etilo 2-oxo-2-(2-(piperidina-1-carbonilo)hidrazinilo)acetato**

[0310] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con piperidina-1-cloruro de carbonilo (178 mg, 1,21 mmol), etilo (hidrazinacarbonilo)formiato (132 mg, 1,00 mmol), trietilamina (152 mg, 1,50 mmol) y tetrahidrofurano (10 ml). La solución resultante se agitó 16 h a 60°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 20 ml de agua y se extrajo con diclorometano (2x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (5:1 a 20:1 v/v) para proporcionar acetato de 2-oxo-2-(2-(piperidina-1-carbonilhidrazinilo)etilo) (200 mg, 82%) como un sólido blanco LCMS (ESI) m/z 244 [M+H]

Paso 2. Etilo 5-(piperidina-1-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato

[0311] Un matraz de fondo redondo de 25 ml se cargó con 2-oxo-2-(2-(piperidina-1-carbonilhidrazinilo)acetato (Paso 1, 100 mg, 0,41 mmol), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (78 mg, 0,41 mmol), trietilamina (50 mg, 0,49 mmol) y diclorometano (15 ml). La solución resultante se agitó 16 h a 23°C. La reacción se interrumpió mediante la adición de agua (10 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1 a 10:1 v/v) para proporcionar etilo 5-(piperidina-1-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato como un sólido blanquecino (80 mg, 87%). LCMS: (ESI) m/z 226 [M+H].

Paso 3. 5-(Piperidina-1-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ácido carboxílico

[0312] Se cargó un matraz de fondo redondo de 25 ml con 5-(piperidina-1-ilo)etilo -1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato (Paso 2, 80 mg, 0,35 mmol), hidróxido de litio (17 mg, 0,70 mmol), agua (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 23°C. El pH de la solución se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico (6,0 M). La solución resultante se extrajo con diclorometano (2x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(piperidina-1-ilo)-1,3,4-oxadiazol-2-ácido carboxílico (Intermedio 2-59, 60 mg, 87%) como un sólido blanquecino que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z 198 [M+H].

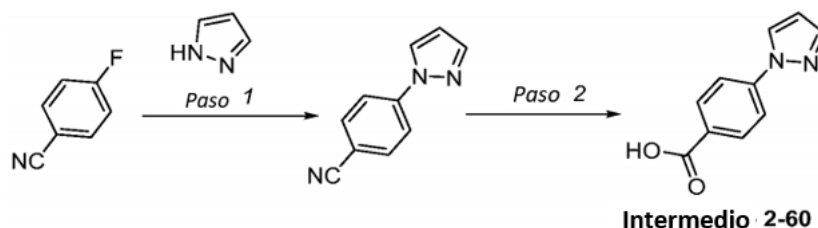
[0313] El intermedio en la Tabla 19 a continuación se sintetizó de acuerdo con los procedimientos anteriores, comenzando con el cloruro descrito en la Tabla 19.

Tabla 19:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-76. 5-ciclopropilo-1,3,4-oxadiazol-2-ácido carboxílico	cloruro de ciclopropanocarbonilo	155

Ejemplo 35: Intermedio 2-60. 4-(1H-pirazol-1-ilo)ácido benzoico

[0314]

**Paso 1. 4-(1H-pirazol-1-ilo)benzonitrilo**

[0315] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-fluorobenzonitrilo (2g, 16,51 mmol), carbonato de cesio (16 g, 49,11 mmol), *N,N*-dimetilformamida (20 ml) y 1H-pirazol (2,24 g, 32,90 mmol). La solución resultante se calentó a reflujo durante 2 h. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:4 v/v) para proporcionar 4-(1H-pirazol-1-ilo)benzonitrilo como un aceite amarillo (1,3 g, 47%) LCMS: (ESI) m/z 170 [M+H].

Paso 2. 4-(1H-pirazol-1-ilo)ácido benzoico

[0316] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 4-(1H-pirazol-1-ilo)benzonitrilo (Paso 1, 2 g, 11,82 mmol), etanol (40 ml), agua (40 ml) e hidróxido de sodio (705 mg, 17,63 mmol). La solución resultante se agitó a 105°C durante 16 h y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 5 con ácido clorhídrico (6,0 M). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (10 ml) y se secaron en un horno para proporcionar 4-(1H-pirazol-1-ilo)ácido benzoico como un sólido amarillo claro (**Intermedio 2-60**, 1 g, 45%) LCMS: (ESI) m/z 189 [M+H].

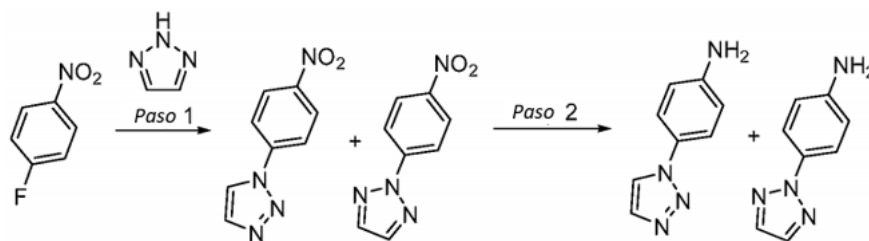
[0317] Los intermedios en la Tabla 20 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 35.

Tabla 20:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedios 862a y 862b. Terc-butilo 2-(4-(metoxycarbonilo)fenilo)pirrolo[3,4-c]pirazol-5 (2H, 4H, 6H)-carboxilato y terc-butilo 1-(4-(metoxycarbonilo)fenilo)pirrolo[3,4-c]pirazol-5 (1H, 4H, 6H)-carboxilato	Metilo 4-fluorobenzoato y terc-butilo-1H,4H,5H,6H-pirrolo[3,4-c]pirazol-5-carboxilato	344
Intermedios 2-238a. 4-(4-ciano-1H-pirazol-1-ilo)ácido benzoico	4-bromobenzoato de etilo y 1H pirazol-4-carbonitrilo	214
Intermedios 2-880. (S)-4-(3-hidroxipirrolidina-1-ilo)ácido benzoico	4-fluorobenzoato de etilo y (S)-pirrolidina-3-ol	208
Intermedios 2-60a y 2-60b. 4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)ácido benzoico y 4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)ácido benzoico	4-fluorobenzonitrilo y 1,2,3-triazol	188 [M-H]

Ejemplo 36: Intermedio 2-336aa. 4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzenamina y 4-(1H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzenamina

[0318]



Paso 1. 1-(4-nitrofenilo)-1H-1,2,3-triazol y 2-(4-nitrofenilo)-2H-1,2,3-triazol

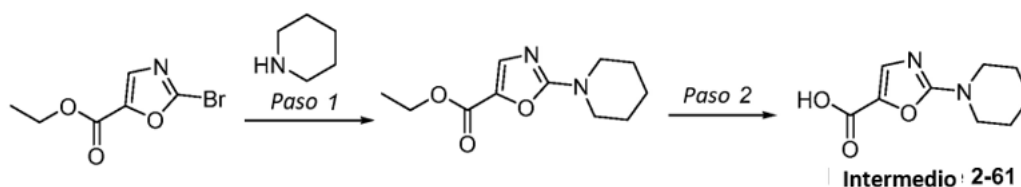
[0319] Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml con 2H-1,2,3-triazol (1,061 g, 15,4 mmol), *N,N*-dimetilformamida (60 mL), 1-fluoro-4-nitrobenzono (2g, 14,2 mmol) y K_2CO_3 (5,87 g, 42,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110°C en un baño de aceite y se enfrió a 25°C. La reacción se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa* para proporcionar la mezcla de 1-(4-nitrofenilo)-1H-1,2,3-triazol y 2-(4-nitrofenilo)-2H-1,2,3-triazol (1: 3) (1,6 g, 59%) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI) m/z 191 [M+H]. *Columna: gel de sílice. Fase móvil A: acetato de etilo/Fase móvil B: éter de petróleo. Gradiente: 10% B a 50% B durante 35 min. Detector: 254 nm.

Paso 2. 4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzenamina y 4-(1H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzenamina

[0320] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con la mezcla de 1-(4-nitrofenilo)-1H-1,2,3-triazol y 2-(4-nitrofenilo)-2H-1,2,3-triazol (Paso 1, 1 g, 5,26 mmol), etanol (30 ml), agua (30 ml), Fe (1,5 g, 26,8 mmol), cloruro de amonio (832 mg, 15,6 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80°C en un baño de aceite. La reacción se enfrió a 23°C y los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar una mezcla de 4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)benzenamina y 4-(1H-1,2,3-triazol-2-ilo)benzenamina (800 mg, 94%) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI) m/z 161 [M+H].

Ejemplo 37: Intermedio 2-61. 2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico

[0321]



Paso 1. Etilo 2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carboxilato

[0322] Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con etilo 2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato (500 mg, 2,27 mmol), piperidina (219 mg, 2,57 mmol,) y (trifluorometilo)benceno (2ml). La mezcla de reacción final se irradió con radiación de microondas durante 30 minutos a 150°C. La solución resultante se enfrió a 23°C y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar 2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo como un sólido blanco (400 mg, 78%). LCMS: (ESI) m/z 225 [M+H].

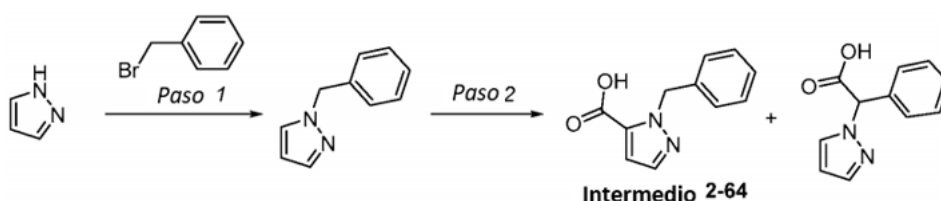
Paso 2. 2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico

[0323] Un fondo redondo de 100 ml El matraz se cargó con etilo 2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-carboxilato (Paso 1, 400 mg, 1,78 mmol), hidróxido de litio (129 mg, 5,39 mmol), metanol (15 ml) y agua (2ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 55°C. La solución resultante se diluyó con 30 ml de agua y el pH se ajustó a 5-6 con ácido clorhídrico (6,0 M). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(piperidina-1-ilo)-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico (**Intermedio 2-61**, 350 mg, 99%) como un aceite amarillo claro que se utilizó directamente en el siguiente paso sin más purificación. LCMS: (ESI) m/z 197 [M+H].

[0324] Los compuestos intermedios en la Tabla 21 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 21:

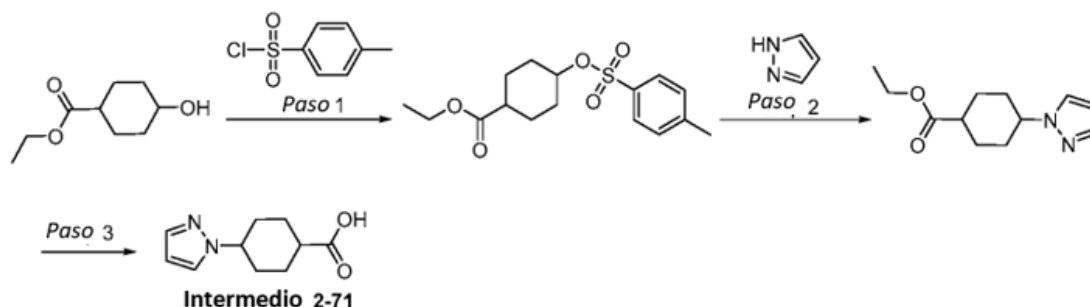
Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-62. 4-(morfolinometilo)ácido benzoico	2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato metilo y morfolina	de 199
Intermedio 2-165. 2-(4-hidroxipiperidina-1-ilo)oxazol-5-ácido carboxílico	2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato metilo y 4-hidroxipiperidina	de 213
Intermedio 2-117. 2-(4-metilpiperazina-1-ilo)oxazol-5-ácido carboxílico	2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato metilo y 1-metilpiperazina	de 212
Intermedio 2-881. 2-(ciclopropilamino)-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico	2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato metilo y ciclopropilamina	de 167

Ejemplo 37a: Intermedio 2-64. 1-bencilo-1H-pirazol-5-ácido carboxílico**[0325]****Paso 1. 1-bencilo-1H-pirazol**

[0326] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 1H-pirazol (1 g, 14,69 mmol), hidróxido de potasio (1,2 g, 21,39 mmol), carbonato de potasio (3 g, 21,71 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (7 g, 21,71 mmol), xileno (50 ml) y (bromometilo)benceno (2,5 g, 14,62 mmol). La mezcla resultante se agitó 16 h a 23°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 150 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml) y se lavó con 200 ml de agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 3 v/v) para proporcionar 1-bencilo-1H-pirazol como un sólido amarillo claro (1,3 g, 56%). LCMS: (ESI) m/z 159 [M+H].

Paso 2. 1-bencilo-1H-pirazol-5-ácido carboxílico

[0327] Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno y un termómetro con 1-bencilo-1H-pirazol (Paso 1, 400 mg, 2,53 mmol) y tetrahidrofurano (25 ml). A la reacción se le añadió *n*-butilo litio (2,5 ml, 1,0 mmol) a -78°C. La mezcla resultante se agitó durante 1 h a -78°C en un baño de hielo seco antes de burbujear dióxido de carbono en la mezcla. La solución resultante se agitó durante 1 h adicional a -78°C en un baño de hielo seco y luego se inactivó mediante la adición de 30 ml de agua y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 1-bencilo-1H-pirazol-5-ácido carboxílico (incluido por producto: 2-fenilo-2-(1H-pirazol-1-ilo) acético ácido) como un aceite blanco que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación adicional (**Intermedio 2-64**, 150 mg, 29%). LCMS: (ESI) m/z 203 [M+H].

Ejemplo 38: Intermedio 2-71. 4-(1H-pirazol-1-ilo)ácido ciclohexanocarboxílico)ácido ciclohexanocarboxílico**[0328]**

Paso 1. etilo 4-(tosiloxi)ciclohexanocarboxilato

[0329] Un matraz de 250 mL de fondo redondo se cargó con acetato de 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de metilo (3 g, 17,42 mmol), cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (5 g, 26,23 mmol), diclorometano (50 ml) y trietilamina (5,28 g, 52,18 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 23°C. La reacción se enfrió luego con agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (2x 50 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 v/v) para proporcionar 4-(tosiloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo como un sólido amarillo (2,7 g, 47%). LCMS: (ESI) m/z 327 [M+H].

Paso 2. etilo 4-(1H-pirazol-1-ilo)ciclohexanocarboxilato

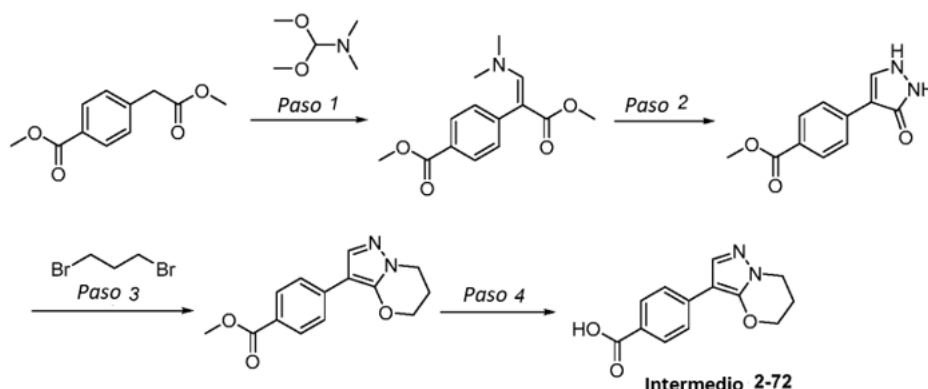
[0330] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con 4-(tosiloxi)ciclohexanocarboxilato de etilo (Paso 1, 2 g, 6,13 mmol), 1H-pirazol (626 mg, 9,20 mmol), N,N-dimetilformamida (60 ml) y carbonato de cesio (6 g, 18,42 mmol). La solución resultante se agitó 16 h a 80°C. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (60 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar etilo 4-(1H-pirazol-1-ilo)ciclohexanocarboxilato como un sólido amarillo (400 mg, 29%). LCMS: (ESI) m/z 223 [M+H].

Paso 3. 4-(1H-pirazol-1-ilo)ácido ciclohexanocarboxílico

[0331] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 8, paso 2, utilizando etilo 4-(1H-pirazol-1-ilo)ciclohexanocarboxilato (100 mg, 0,45 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-71**, 40 mg, 46%) que se usó sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 195 [M+H].

Ejemplo 39: Intermedio 2-72. 4-(3,4-Dihidro-2H-pirrol[2,1-b][1,3]oxazina-8-ilo)ácido benzoico

[0332]

**Paso 1. 4-(1-(dimetilamino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo)benzoato de metilo**

[0333] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con metilo 4-(2-metoxi-2-oxoetilo)benzoato (1 g, 4,80 mmol), (dimetoximetilo)dimetilamina (571 mg, 4,79 mmol) y N,N-dimetilformamida (15 ml). La solución resultante se agitó durante 4 h a 60°C. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió con agua (30 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar 4-(1-(dimetilamino)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo de metilo)benzoato como un sólido amarillo (800 mg, 63%). LCMS: (ESI) m/z 264 [M+H].

Paso 2. Metilo 4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo)benzoato

[0334] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 4-(1-(dimetilamino)-metilo 3-metoxi-3-oxoprop-1-en-2-ilo)benzoato (Paso 1, 800 mg, 3,04 mmol), hidrócloruro de hidrazina (310 mg, 4,56 mmol), trietilamina (921 mg, 9,10 mmol) y etanol (20 mL). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90°C y se enfrió a 23°C antes de concentrar la solución al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con diclorometano/metanol (10:1 v/v) para proporcionar metilo 4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo)benzoato como un sólido amarillo (520 mg, 78%). LCMS: (ESI) m/z 219 [M+H].

Paso 3. Metilo 4-(6,7-dihidro-5H-pirazol[5,1-b][1,3]oxazina-3-ilo)benzoato

[0335] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con metilo 4-(5-oxo-2,5-dihidro-1H-pirazol-4-ilo)benzoato (Paso 2, 250 mg, 1,15 mmol), 1,3-dibromopropano (232 mg, 1,15 mmol), carbonato de cesio (1,12 g, 3,44 mmol) y DMF (15 ml). La solución resultante se agitó 16 h a 80°C. La mezcla se dejó enfriar a 23°C y luego se inactivó con agua (15 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con diclorometano/metanol (20:1 v/v) para proporcionar 4-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina de metilo-3-ilo)benzoato como un sólido amarillo (100 mg, 34%). LCMS: (ESI) m/z 259 [M+H].

Paso 4. 4-(3,4-dihidro-2H-pirrol[2,1-b][1,3]oxazina-8-ilo)ácido benzoico

[0336] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 8**, Paso 2, utilizando 4-(6,7-dihidro-5H-pirazolo[5,1-b][1,3]oxazina-3-ilo)benzoato de metilo (Paso 3, 100 mg, 0,39 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-72**, 80 mg, 85%). LCMS: (ESI) m/z 245 [M+H].

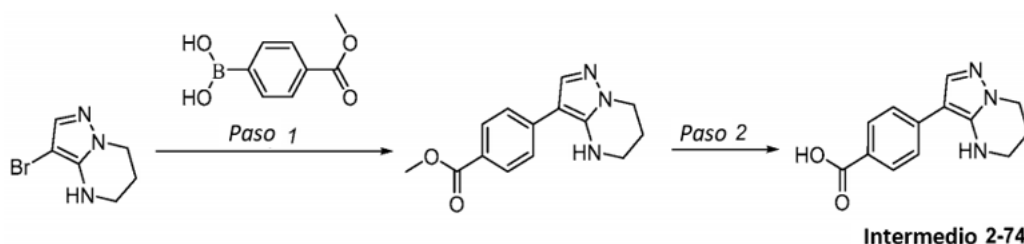
[0337] El compuesto intermedio en la Tabla 22 a continuación se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 22:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-73. 4-(2,3-dihidropirazolo[5,1-b]oxazol-7-ilo)ácido benzoico	4-(2-metoxi-2-oxoetilo)benzoato de metilo	231

Ejemplo 40: Intermedio 2-74. 4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo)ácido benzoico

[0338]



Paso 1. Metilo 4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo)benzoato

[0339] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno se cargó con 4-(metoxicarbonilo)fenilo)ácido borónico (400 mg, 2,22 mmol), 3-bromo-4H, 5H, 6H, 7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina (300 mg, 1,48 mmol), carbonato de potasio (946,7 mg, 4,46 mmol), aducto de tolueno (20 ml), tris(dibencilidenacetona)dipaladio-cloroformo (136 mg, 0,15 mmol), dicitclohexilo (2',6'-dimetoxibifenilo-2-ilo)fosfina (61 mg, 0,15 mmol) y cesio fluoruro (22,6 mg, 0,15 mmol). La solución resultante se agitó 16 h a 120°C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se dejó enfriar a 23°C y los sólidos se filtraron. El filtrado se concentró a vacío y el residuo se purificó por columna de cromatografía eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (3: 2 v/v) para proporcionar 4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo)benzoato como un sólido amarillo (160 mg, 42%). LCMS: (ESI) m/z 258 [M+H].

Paso 2. 4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo)ácido benzoico

[0340] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 10**, paso 2, utilizando metilo 4-(4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo)benzoato (Paso 1, 120 mg, 0,47 mmol), como material de partida se purificó por columna de cromatografía, eluyendo con diclorometano/metanol (20:1 v/v) (**Intermedio 2-74**, 80 mg, 71%). LCMS: (ESI) m/z 244 [M+H].

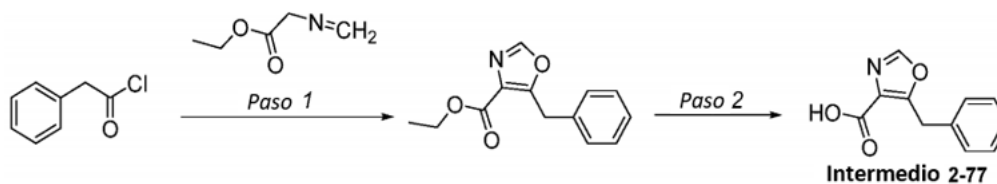
[0341] El compuesto intermedio en la Tabla 23 a continuación se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente. Se alquiló 3-bromo-4H, 5H, 6H, 7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina (40 mg, 0,20 mmol) antes de seguir los procedimientos anteriores con yodometano (28 mg, 0,20 mmol) en DMF (10 ml) en presencia de NaH (9 mg, 0,23 mmol).

Tabla 23:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-75. 4-(4-metilo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirimidina-3-ilo)ácido benzoico	3-bromo-4H, 5H, 6H, 7H-pirazolo[1,5-a]pirimidina y [4-(metoxicarbonilo)fenilo]ácido borónico	231

Ejemplo 41: Intermedio 2-77. 5-benciloxazol-4-ácido carboxílico

[0342]

**Paso 1. Etilo 5-benciloxazol-4-carboxilato**

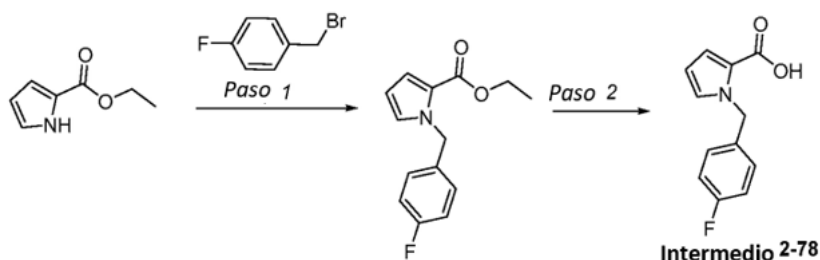
[0343] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con cloruro de 2-fenilacetilo (0,500 g, 3,23 mmol), etilo 2-(metilidenoamino)acetato (0,366 g, 3,18 mmol), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (0,492 g, 3,23 mmol), tetrahidrofurano (30 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 23°C y luego se diluyó con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar etilo 5-benciloxazol-4-carboxilato (0,070 g, 9%) como un sólido blanco que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación. LCMS: (ESI) m/z 232 [M+H].

Paso 2. 5-benciloxazol-4-ácido carboxílico

[0344] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 10**, Paso 2, utilizando 5-benciloxazol-4-carboxilato de metilo (Paso 1, 0,070 g, 0,30 mmol) como productos de partida material que se usó directamente en el siguiente paso sin purificación (**Intermedio 2-77**, 0,060 g, 49%). LCMS: (ESI) m/z 204 [M+H].

Ejemplo 42: Intermedio 2-78. 1-[(4-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-ácido carboxílico

[0345]

**Paso 1. Etilo 1-[(4-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carboxilato**

[0346] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con etilo-1H-pirrol-2-carboxilato (617 mg, 4,43 mmol), 1-(bromometilo)-4-fluorobenceno (1,0 g, 5,29 mmol), carbonato de cesio (4,3 g, 13,20 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). La solución resultante se agitó durante 16 h a 60°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se inactivó con agua (30 ml). La solución resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 v/v) para proporcionar etilo 1-[(4-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carboxilato (1,04 g, 95%). LCMS: (ESI) m/z 248 [M+H].

Paso 2. 1-[(4-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-ácido carboxílico

[0347] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 8**, Paso 2, utilizando etilo 1-[(4-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-carboxilato (Paso 1, 1,04 g, 4,21 mmol) como material de partida (**Intermedio**

2-78, 300 mg, 33%) que se usó sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z 220 [M+H].

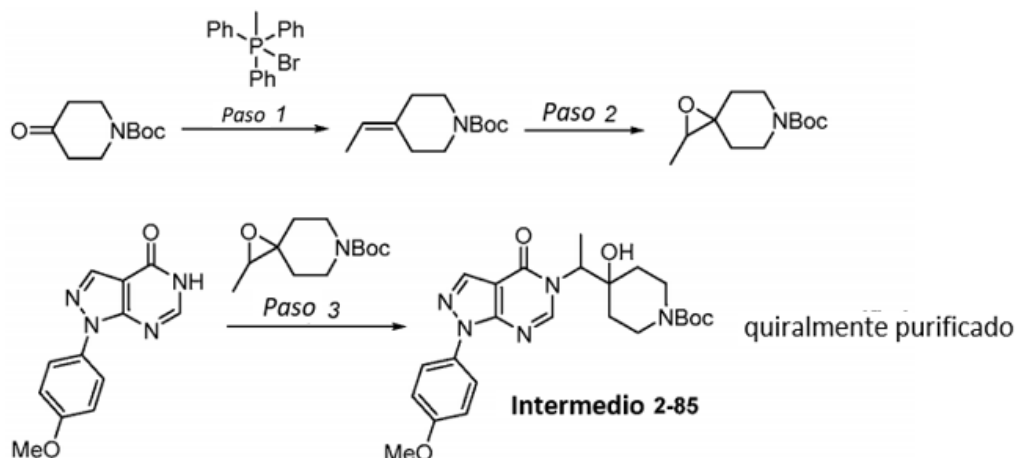
[0348] Tabla 23a: Los intermedios en la Tabla 23a a continuación también se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 23a:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-79. 1-(2,6-difluorobencilo)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico	etilo-1H-pirrol-2-carboxilato y 1-(bromometilo)-2,6-difluorobenceno	238
Intermedio 2-80. 1-[(3-fluorofenilo)metilo]-1H-pirrol-2-ácido carboxílico	etilo-1H-pirrol-2-carboxilato y 1-(bromometilo)-3-fluorobenceno	220
Intermedio 2-81. 1-(2-fluorobencilo)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico	etilo-1H-pirrol-2-carboxilato y 1-(bromometilo)-2-fluorobenceno	220
Intermedio 2-143. 1-(2-fluorobencilo)-1H-pirrol-2-ácido carboxílico	1H-pirrol-2-carboxilato de etilo y 1-(bromometilo)-2-fluorobenceno	220

Ejemplo 43: Intermedio 2-85. terc-butilo 4-hidroxi-4-[(1S)-1-[1-(4-metoxifenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]etilo]piperidina-1-carboxilato

[0349]



Paso 1. Terc-butilo 4-etilidenopiperidina-1-carboxilato

[0350] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un globo lleno de nitrógeno se cargó con bromo(etilo)trifenilo-5-fosfano (9,3 g, 25,05 mmol) y tetrahydrofurano (100 ml). A la reacción se le añadió *n*-butilo litio (2,5 M en hexano, 11 ml, 27,5 mmol) gota a gota con agitación a -78°C durante 1 h antes de añadir terc-butilo 4-oxopiperidina-1-carboxilato (5 g, 25,09 mmol) como una solución en tetrahydrofurano (20 ml) a -20°C. La agitación continuó durante 1 h a -20°C antes de apagar con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:9 v/v) para proporcionar 4-etilidenopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (4,2 g, 79%) como un sólido amarillo claro. LCMS (ESI) m/z 212 [M+H].

Paso 2. terc-butilo-2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato

[0351] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 4-etilidenopiperidina-1-de terc-butilo carboxilato (Paso 1, 4,2 g, 19,88 mmol), ácido 3-cloroperoxibenzoico (5,16 g, 29,9 mmol) y diclorometano (100 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente y se inactivó con una solución acuosa saturada de sulfito de sodio (10 ml). El pH se ajustó a 7 con bicarbonato de sodio (6 M) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10 a 1:5 v/v) para proporcionar terc-butilo 2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (3,8 g, 84%)b como un líquido incoloro.

LCMS (ESI) m/z 228 [M+H].

Paso 3. terc-butilo 4-hidroxi-4-(1-(1-(4-metoxifenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)etilo)piperidina-1-carboxilato

[0352] El compuesto del título se preparó de acuerdo con las directrices de procedimiento del Ejemplo 28 utilizando 1-(4-metoxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (preparada de acuerdo con el esquema del procedimiento en el **Ejemplo 21**, Paso 3, utilizando clorhidrato de p-metoxihidrazina como material de partida, 2,3 g, 9,49 mmol) y terc-butilo 2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (Paso 2, 2,6 g, 11,44 mmol), seguido de purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) (3,8 g, 81%) LCMS (ESI) m/z 470 [M+H]. El producto racémico (terc-butilo 4-hidroxi-4-(1-(1-(4-metoxifenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)etilo)piperidina-1-carboxilato) (2,25 g) se purificó adicionalmente por prep-SFC * para proporcionar 1-terc-butilo 4-hidroxi-4-[(1S)-1-[1-(4-metoxifenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]etilo]piperidina-1-carboxilato (**Intermedio 2-85**, 629,1 mg, tiempo de retención: 2,02 min, 14,3%, estereoquímica sin confirmar) como un sólido blanco. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,95-1,19 (m, 1H), 1,20-1,44 (m, 13H), 1,45-1,71 (m, 2H), 2,79-3,15 (m, 2H), 3,50-3,81 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 4,85-5,10 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,00-7,18 (m, 2H), 7,81-8,00 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). LCMS (ESI) m/z 470 [M+H].

[0353] 1-terc-butilo-4-hidroxi-4-[(1S)-1-[1-(4-metoxifenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]etilo]-1[3],3-oxazocan-2-ona (**Intermedio 2-85**, 614 mg, 14%) como un sólido blanco, tiempo de retención: 1,46 min, estereoquímica sin confirmar). ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,92-1,11 (m, 1H), 1,17-1,44 (m, 13H), 1,50-1,75 (m, 2H), 2,80-3,18 (m, 2H), 3,45-3,80 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 4,85-5,02 (m, 1H), 5,11 (brs, 1H), 6,92-7,22 (m, 2H), 7,75-8,05 (m, 2H), 8,32 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). MS (ESI, m/z) 470 [M+H]⁺. * Columna SFC: CHIRALCEL OJ-3, 4,6 x 50 mm, 3 μ m. Fase móvil A 0,1% de DEA acuosa/Fase móvil B: metanol, Caudal: 4 ml/min. Detector: 220 y 254 nm.

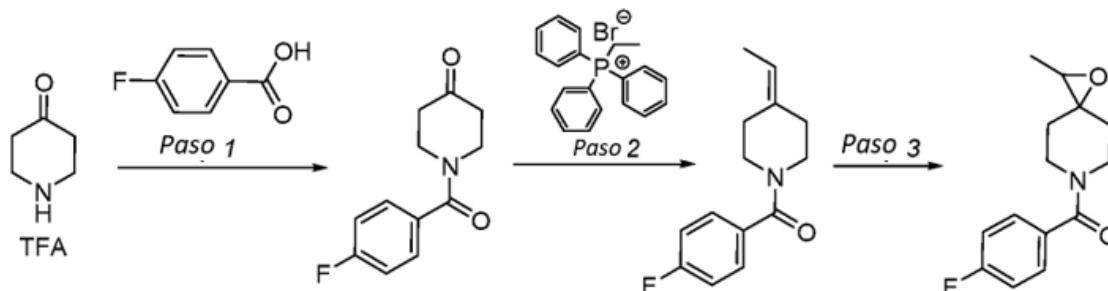
[0354] El compuesto intermedio en la Tabla 24 a continuación se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 43.

Tabla 24:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-87. 1-(4-fluorofenilo)-5-(1-(4-hidroxipiperidina-4-ilo)etilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, sal de TFA	1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y terc-butilo 2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato	358

Ejemplo 44: Intermedio 2-878a. 6-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano

[0355]



Paso 1. 1-(4-fluorobenzoyl)piperidina-4-ona

[0356] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 7** utilizando la sal de TFA de piperidina-4-ona (1 g, 4,69 mmol) y ácido 4-fluorobenzoico (1,44 g, 10,3 mmol) seguido de purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) (800 mg, 77%). LCMS: (ESI) m/z 222 [M+H].

Paso 2. (4-Etilidenopiperidina-1-ilo) (4-fluorofenilo)metanona

[0357] El compuesto del título se preparó según el procedimiento descrito en el **Ejemplo 43**, Paso 1, utilizando 1-(4-fluorobenzoyl)piperidina-4-ona (Paso 1, 800 mg, 3,62 mmol) como material de partida que se purificó por

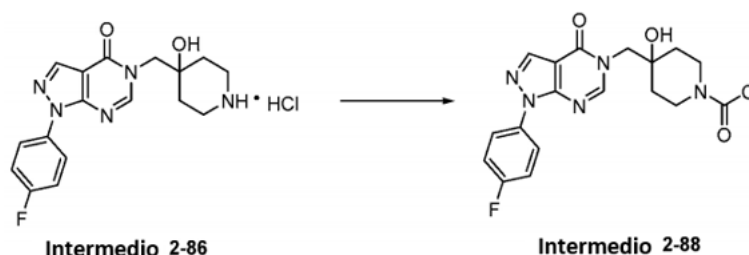
cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 3, v/v) (250 mg, 30%). LCMS: (ESI) m/z 234 [M+H].

Paso 3. 6-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano

[0358] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 43**, Paso 2, utilizando (4-etilidenopiperidina-1-ilo) (4-fluorofenilo)metanona (Paso 2, 250 mg, 1,07 mmol) como material de partida (250 mg, 93%). LCMS: (ESI) m/z 250 [M+H].

Ejemplo 45. Intermedio 2-88. 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-cloruro de carbonilo

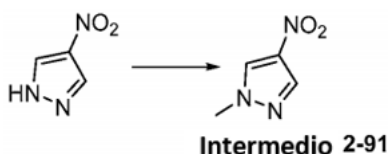
[0359]



[0360] Trifosgeno (0,078 g, 0,263 mmol), trietilamina (0,092 ml, 0,658 mmol), y THF (1,0 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 10 ml equipado con una entrada de nitrógeno y barra de agitación magnética. La mezcla se enfrió a -45°C y una solución de 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-86**, 0,05 g, 0,132 mmol) en THF (1,0 ml) se añadió lentamente manteniendo la temperatura por debajo de -35°C . La mezcla se agitó durante 1 h fría, se calentó a temperatura ambiente y luego se concentró a presión reducida hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando diclorometano-acetato de etilo (1:1 v/v) para dar 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-cloruro de carbonilo (**Intermedio 2-88**, 40 mg, 75%). LCMS: (ESI) m/z 406,09 [M+H].

Ejemplo 46: Intermedio 91. 1-metilo-4-nitro-1H-pirazol

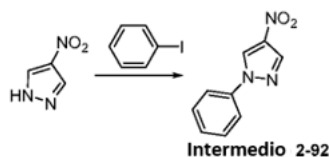
[0361]



[0362] Un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una entrada de nitrógeno, barra de agitación magnética y termómetro se cargó con 4-nitro-1H-pirazol (5 g, 44,22 mmol) y acetonitrilo (120 ml) e hidruro de sodio (2,1 g, 87,50 mmol, 60% en peso) a -5°C . A la reacción se le añadió yodometano (7,5 g, 52,8 mmol). El producto se agitó durante 16 h a 23°C y se inactivó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:5 v/v) para proporcionar 1-metilo-4-nitro-1H-pirazol (**Intermedio 2-91**, 5,2 g, 93%). LCMS: (ESI) m/z 128 [M+H].

Ejemplo 47: Intermedio 2-92. 1-fenilo-4-nitro-1H-pirazol

[0363]



[0364] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una entrada de nitrógeno, barra de agitación magnética y termómetro se cargó con 4-nitro-1H-pirazol (4 g, 35,37 mmol), yodobenceno (8 g, 39,2 mmol), yoduro de cobre (i) (2,44 g, 12,8 mmol), carbonato de potasio (9,66 g, 69,9 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (100 ml). La solución

resultante se agitó durante 12 h a 110°C y se enfrió a 23°C. La reacción se inactivó con agua (80 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2: 3 v/v) para proporcionar 4-nitro-1-fenilo-1H-pirazol (**Intermedio 2-92,2,2** g, 33%). LCMS: (ESI) m/z 190 [M+H].

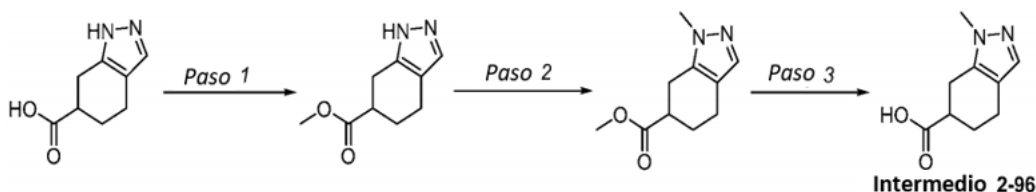
[0365] El compuesto intermedio en la Tabla 25 a continuación se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 47.

Tabla 25:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-331a. 1-ciclopropilo-4-nitro-1H-pirazol	4-nitro-1H-pirazol	358

Ejemplo 46. Intermedio 2-96. 1-metilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ácido carboxílico

[0366]



Paso 1 Metilo 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxilato

[0367] Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ácido carboxílico (640 mg, 3,96 mmol), metanol (10 ml) y cloruro de tionilo. (1,43 g, 12,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 23°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para proporcionar 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (645 mg, 90%). LCMS: (ESI) m/z 181 [M+H].

Paso 2. Metilo 1-metilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxilato

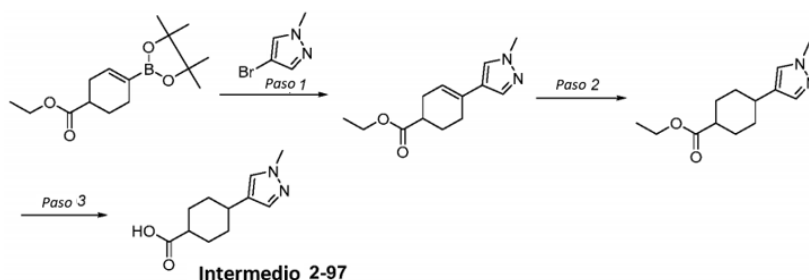
[0368] Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con metilo 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxilato (Paso 1, 360 mg, 2,00 mmol) y tetrahidrofurano (5 ml, 61,7 mmol). Se añadió hidruro de sodio (120 mg, 3,00 mmol, 60% en peso) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 23°C antes de añadir yodometano (340 mg, 2,40 mmol) gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a 23°C y se inactivó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10, v/v) para proporcionar 1-metilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxilato de metilo como un amarillo aceite (340 mg, 88%). LCMS: (ESI) m/z 195 [M+H].

Paso 3. 1-metilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-ácido carboxílico

[0369] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Ejemplo 10, paso 2 utilizando metilo 1-metilo-4,5,6,7-tetrahidro-1H-indazol-6-carboxilato (Paso 2, 194 mg, 1,00 mmol), como material de partida (**Intermedio 2-96**, 180 mg, > 95%). LCMS: (ESI) m/z 181 [M+H].

Ejemplo 47: Intermedio 2-97. 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0370]



Paso 1. Etilo 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohex-3-eno-1-carboxilato

[0371] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética, un fusor y un termómetro se cargó con 4-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)ciclohex-3-eno-1 etilo -carboxilato (500 mg, 1,78 mmol), Pd(PPh₃)₄ (206 mg, 0,18 mmol), fosfato de potasio (1,13 g, 5,34 mmol), agua (4 mL), 4-bromo-1-metilo-1H-pirazol (431 mg, 2,68 mmol) y 1,4-dioxano (40 ml). La solución se agitó 12 h a 100°C bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se diluyó con agua (40 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10, v/v) para proporcionar 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohex-3-eno-1-carboxilato de etilo (0,35 g, 84%). LCMS: (ESI) m/z 235 [M+H].

Paso 2. Metilo 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexano-1-carboxilato

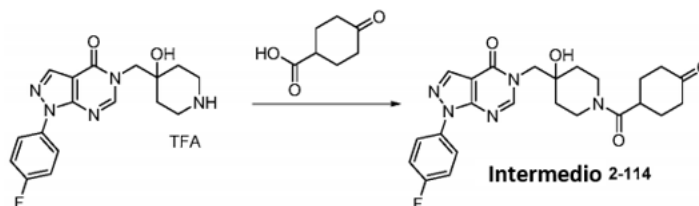
[0372] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un globo de hidrógeno, una barra de agitación magnética se cargó con metilo 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohex-3-eno-1-carboxilato (Paso 1, 300 mg, 1,36 mmol), paladio sobre carbono (50 mg, 10% en peso) y metanol (20 ml). La mezcla se agitó 12 h a 25°C bajo hidrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexano-1-carboxilato de metilo (0,21 g, 74%). LCMS: (ESI) m/z 237 [M+H].

Paso 3. 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0373] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, paso 2, utilizando metilo 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)ciclohexano-1-carboxilato (Paso 2, 200 mg, 0,90 mmol) como material de partida (Intermedio 2-97, 150 mg, 80%). LCMS: (ESI) m/z 209 [M+H].

Ejemplo 48: Intermedio 2-114. 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-oxociclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0374]



[0375] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 6**, utilizando 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona Sal de TFA (Intermedio 2-28, 1,0 g, 2,19 mmol) y 4-oxociclohexano-1-ácido carboxílico (preparado según el esquema del procedimiento en el **Ejemplo 8**, Paso 2, utilizando etilo 4-oxociclohexano-1-carboxilato como material de partida, 625 mg, 4,40 mmol), 1,0 g, 49%). LCMS: (ESI) m/z 468 [M+H].

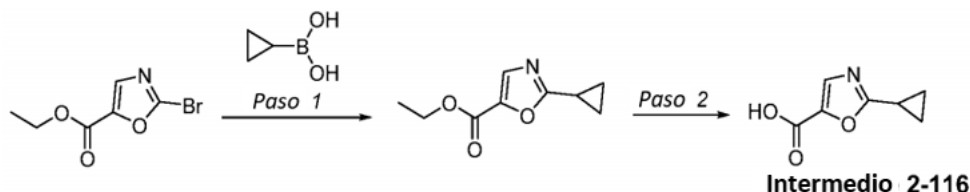
[0376] Los compuestos intermedios en la Tabla 26 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento para el Ejemplo 48 anterior.

Tabla 26:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ES) m/z [M+H]
Intermedio 2-917aa. 5-((4-hidroxi-1-(4-oxociclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA y 4-oxociclohexano-1-ácido carboxílico	450
Intermedio 2-920aa. 7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxi-1-(4-oxociclohexano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona	7-(4-fluorofenilo)-3-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-3,7-dihidro-4H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4-ona sal de TFA y 4-oxociclohexano-1-ácido carboxílico	467

Ejemplo 49: Intermedio 2-116. 2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico

[0377]

**Paso 1. etilo 2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carboxilato**

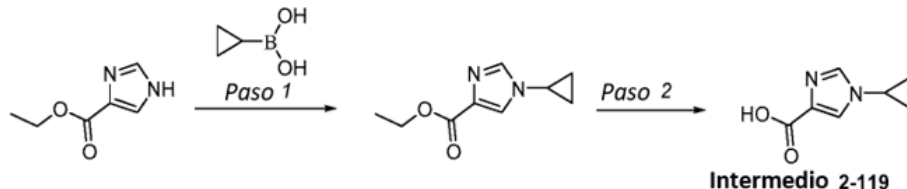
[0378] Un matraz de fondo redondo de 100 ml purgado y mantenido con una una atmósfera inerte de nitrógeno se cargó con 2-bromo-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (600 mg, 2,73 mmol), ácido ciclopropilborónico (377 mg, 4,39 mmol), tolueno (30 ml, 282 mmol), fosfato de potasio (1,59 g, 7,49 mmol) en agua (4 ml) y 1, 1'-(difenilfosfina)ferroceno cloruro de metileno dicloruro de paladio (12 mg, 0,06 mmol). La solución se agitó durante 16 h a 120°C en un baño de aceite. La reacción se detuvo con agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:20 a 1:5 v/v) para dar 2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (70 mg, 61%). LCMS (ES) m/z 182 [M+H].

Paso 2. 2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-ácido carboxílico

[0379] El compuesto del título (400 mg, 86%) se preparó según el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, paso 2, la utilización de acetato de 2-ciclopropilo-1,3-oxazol-5-carboxilato (Paso 1, 550 mg, 3,04 mmol) como material de partida (400 mg, 86%). LCMS: (ES) m/z 154 [M+H].

Ejemplo 50: Intermedio 2-119. 1-ciclopropilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico

[0380]

**Paso 1. Etilo 1-ciclopropilo-1H-imidazol-4-carboxilato**

[0381] Un matraz de 250 mL de fondo redondo se cargó con acetato de 1H-imidazol-4-carboxilato (500 mg, 3,57 mmol), ácido ciclopropilborónico (614,7 mg, 7,16 mmol), carbonato de sodio (757 mg, 7,14 mmol), 1,2-dicloroetano (30 ml), 4,4'-bipiridina (558 mg, 3,58 mmol) y acetato cúprico (646 mg, 3,56 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 70°C y se enfrió a 23°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar 1-ciclopropilo-1H-imidazol-4-carboxilato de etilo (300 mg, 47%). LCMS: (ESI) m/z 181 [M+H].

Paso 2. 1-Ciclopropilo-1H-imidazol-4-ácido carboxílico

[0382] El compuesto del título (60 mg, 89%) se preparó según el procedimiento descrito en el **Ejemplo 37**, Paso 2, utilizando acetato de 1-ciclopropilo-1H-imidazol-4-carboxilato (Paso 1, 80 mg, 0,44 mmol) como material de partida y luego se usa sin purificación adicional. LCMS (ESI) m/z 153 [M+H].

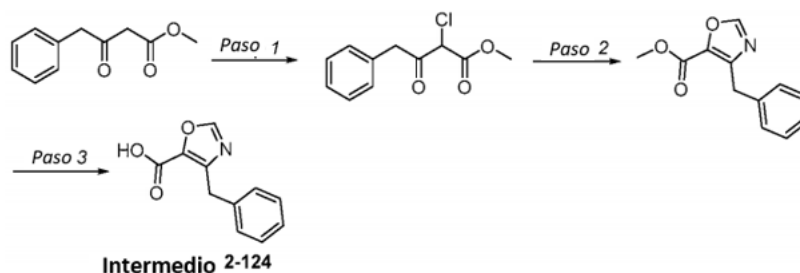
[0383] El compuesto intermedio en la Tabla 27 a continuación también se sintetizó de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 50.

Tabla 27:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-120A y 2-120B. 1-ciclopropilo-1H-pirazol-3-ácido carboxílico y 1-ciclopropilo-1H-pirazol-5-ácido carboxílico	metilo 1H-pirazol-3-carboxilato y ácido ciclopropilborónico	153
Intermedio 2-121. 1-ciclopropilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico	metilo 1H-pirazol-4-carboxilato y ácido ciclopropilborónico	153

Ejemplo 51: Intermedio 2-124. 4-Benciloxazol-5-ácido carboxílico

[0384]

**Paso 1. Metilo 2-cloro-3-oxo-4-fenilbutanoato**

[0385] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con 3-oxo-4-fenilbutanoato de metilo (1,92 g, 9,99 mmol), dicloruro de sulfurilo (1,62 g, 12,0 mmol) y diclorometano (50 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 23°C y luego se inactivó con agua (50 ml). El producto se extrajo con diclorometano (2x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:100 a 1:30 v/v) para proporcionar 2-cloro-3-oxo-4-fenilbutanoato de metilo (1,65 g, 73%) como un amarillo sólido. LCMS: (ESI) m/z 227 [M+H].

Paso 2. Metilo 4-benciloxazol-5-carboxilato

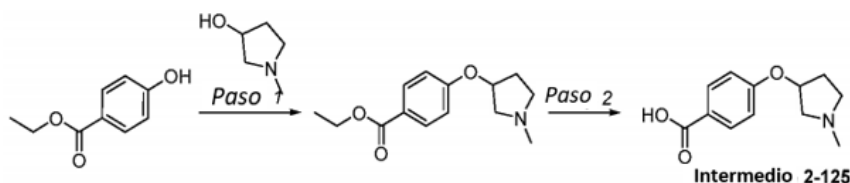
[0386] Un matraz de 250 mL de fondo redondo se cargó con metilo 2-cloro-3-oxo-4-fenilbutanoato (Paso 1, 2,26 g, 9,97 mmol), ácido fórmico (30 ml) y formiato de amonio (2,31 g, 30,00 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 100°C. La reacción se enfrió a 23°C y se inactivó con bicarbonato de sodio saturado (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:8 v/v) para proporcionar 4-benciloxazol-5-carboxilato de metilo (300 mg, 14%) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI) m/z 218 [M+H].

Paso 3. 4-Benciloxazol-5-ácido carboxílico

[0387] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento esbozado en el Ejemplo 8, paso 2, utilizando metilo 4-benciloxazol-5-carboxilato (Paso 2, 300 mg, 1,38 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-124**, 245 mg, 87%). LCMS: (ESI) m/z 204 [M+H].

Ejemplo 52: Intermedio 2-125. 4-(1-metilpirrolidina-3-iloxi)ácido benzoico

[0388]

**Paso 1. etilo 4-(1-metilpirrolidina-3-iloxi)benzoato**

[0389] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con una bola de nitrógeno con piperidina-4-ol (1 g, 9,89 mmol),

trifenilfosfina (3,5 g, 13,34 mmol), 4-hidroxibenzoato de etilo (2,25 g, 13,5 mmol), tetrahidrofurano (50 mL) y azodicarboxilato de dietilo (3,45 g, 19,8 mmol). La solución resultante se agitó 16 h a 23°C y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar 4-(1-metilpirrolidina-3-iloxi)benzoato de etilo (0,5 g, 20%). LCMS: (ESI) m/z 250 [M+H].

Paso 2. 4-(1-metilpirrolidina-3-iloxi)ácido benzoico.

[0390] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, utilizando 4-(1-metilpirrolidina-3-iloxi)benzoato de etilo (Paso 1, 200 mg, 0,80 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-125**, 0,15 g, 84%) como un aceite amarillo usado sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 222 [M+H].

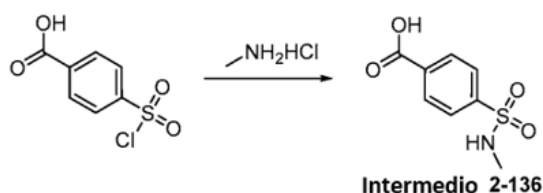
[0391] Los intermedios en la Tabla 28 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos para el Ejemplo 52.

Tabla 28:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-477a. 4-(1-(terc-butoxicarbonilo)piperidina-4-iloxi)ácido benzoico	4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo y etilo 4-hidroxibenzoato	322
Intermedio 2-126. 4-(1-metilpiperidina-4-iloxi)ácido benzoico	1-metilpiperidina-4-ol y etilo 4-hidroxibenzoato	153

Ejemplo 53: Intermedio 2-136. 4-(N-metilsulfamoil)ácido benzoico

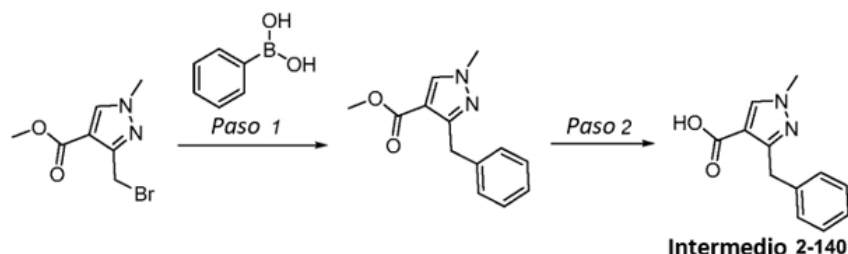
[0392]



[0393] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con trietilamina (1 ml), diclorometano (10 ml) y clorhidrato de metanamina (362 mg, 5,40 mmol) y ácido 4-(clorosulfonilo)ácido benzoico (400 mg, 1,81 mmol) en diclorometano (5 ml) añadido en porciones a 25°C. La solución resultante se agitó durante 4 h a 25°C. La mezcla de reacción se inactivó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con diclorometano/metanol (20:1, v/v) para proporcionar 4-(metilsulfamoil)ácido benzoico como un sólido amarillo claro (**Intermedio 2-136**, 214 mg, 55%). LCMS: (ESI) m/z 216 [M+H].

Ejemplo 54: Intermedio 2-140. 3-bencilo-1-metilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

[0394]



Paso 1. Metilo 3-bencilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxilato

[0395] Un matraz de fondo redondo de 100 ml enjuagado con nitrógeno se cargó con metilo 3-(bromometilo)-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxilato (600 mg, 2,60 mmol), Pd(dppf)₂Cl₂CH₂Cl₂ (200 mg, 0,27 mmol), carbonato de potasio (674 mg, 4,88 mmol), 1,4-dioxano (40 ml), agua (4 ml) y ácido fenilborónico (600 mg, 4,88 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 100°C bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3

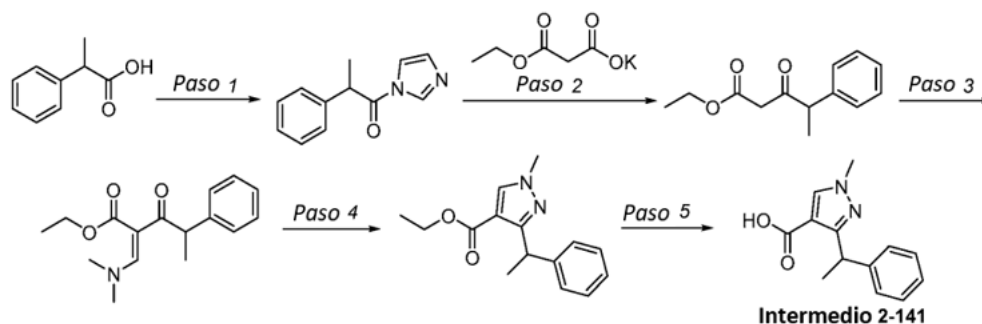
x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) para proporcionar 3-bencilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo (150 mg, 26%). LCMS: (ES) m/z 231 [M+H].

5 Paso 2. 3-bencilo-1-metilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

[0396] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, paso 2, utilizando - metilo-3-bencilo-1-metilo-1H-pirazol-4-carboxilato (Paso 1, 150 mg, 0,65 mmol), -como material de partida (Intermedio 2-140, 160 mg, > 95%). LCMS: (ES) m/z 217 [M+H].

10 Ejemplo 55: Intermedio 2-141. 1-metilo-3-(1-feniletilo)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

[0397]



Paso 1. 1-(1H-imidazol-1-ilo)-2-fenilo-propano-1-ona

[0398] un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con ácido 2-fenilpropanoico (15 g, 100 mmol), acetonitrilo (200 ml) y se 1-[(1H-imidazol-1-ilo)carbonilo]-1H-imidazol (16,2 g, 99,9 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 1-(1H-imidazol-1-ilo)-2-fenilpropano-1-ona (28 g, > 95%). LCMS: (ES) m/z 201 [M+H].

Paso 2. Etilo 3-oxo-4-fenilpentanoato

[0399] Un matraz de fondo redondo de 1 litro equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 1-etilo-3-propanodioato de potasio (35 g, 206 mmol), acetonitrilo (500 ml), trietilamina (31 g, 306 mmol), cloruro de magnesio (24 g, 252 mmol) y 1-(1H-imidazol-1-ilo)-2-fenilpropano-1-ona (Paso 1, 20 g, 100 mmol). La solución resultante se agitó durante 10 h a 25°C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) para dar 3-oxo-4-fenilpentanoato de etilo (20 g, 91%). LCMS: (ES) m/z 221 [M+H].

Paso 3. Etilo-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxo-4-fenilpentanoato

[0400] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con etilo 3 -oxo-4-fenilpentanoato (Paso 2, 1 g, 4,54 mmol) y *N,N*-dimetilformamida dimetilo acetal (30 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a 110°C. Después de enfriarse a 25°C, la mezcla se concentró al vacío para dar etilo-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxo-4-fenilpentanoato como un aceite amarillo (1 g, 80%). LCMS: (ES) m/z 276 [M+H].

Paso 4. Etilo 1-metilo-3-(1-feniletilo)-1H-pirazol-4-carboxilato

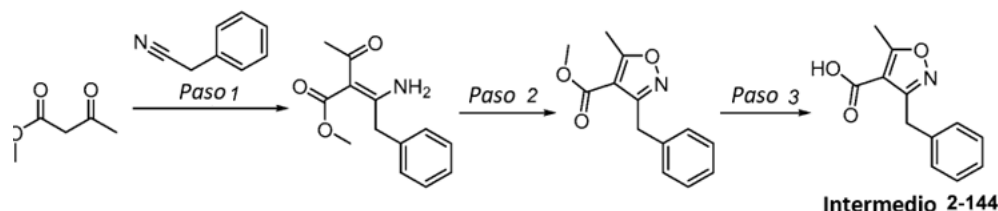
[0401] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con etilo-2-[(dimetilamino)metilideno]-3-oxo-4-fenilpentanoato (Paso 3, 550 mg, 2,00 mmol), etanol (20 ml), una solución de metilhidrazina en agua (10 ml, 40%) y trietilamina (606 mg, 5,99 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 25°C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) para dar 1-metilo-3-(1-feniletilo)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (340 mg, 66 %). LCMS: (ES) m/z 259 [M+H].

Paso 5. 1-Metilo-3-(1-feniletilo)-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

[0402] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema de procedimiento din Ejemplo 10, paso 2, utilizando acetato de 1-metilo-3-(1-feniletilo)-1H-pirazol-4-carboxilato (Paso 4, 340 mg, 1,32 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-141**, 300 mg, > 95%). LCMS: (ES) m/z 231 [M+H].

Ejemplo 56: Intermedio 2-144. 3-bencilo-5-metilo-1,2-oxazol-4-ácido carboxílico

[0403]



Paso 1. Metilo (2E)-2-acetilo-3-amino-4-fenilbut-2-enoato

[0404] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 3-oxobutanoato de metilo (3,24 ml, 27,9 mmol), SnCl_4 en diclorometano (3,5 ml, 3,50 mmol, 1 M), tolueno (40 ml) y 2-fenilacetoneitrilo (3,46 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a 110°C. Después de enfriarse a 25°C, los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se diluyó con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de amonio saturado (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10, v/v) para proporcionar metilo (2E)-2-acetilo-3-amino-4-fenilbut-2-enoato como un aceite amarillo (3,2 g, 49%). LCMS: (ES) m/z 234 [M+H].

Paso 2. Metilo 3-bencilo-5-metilo-1,2-oxazol-4-carboxilato

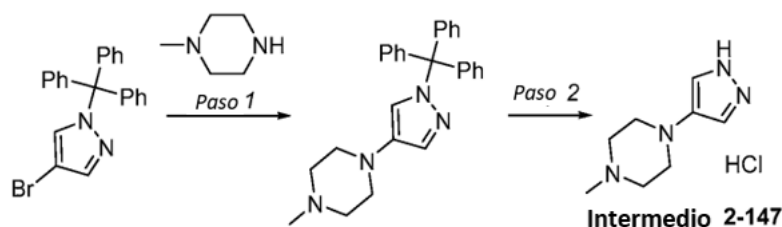
[0405] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con trietilamina (0,75 ml), etanol (15 ml) e hidroxilamina (375 mg, 11,35 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h a 25°C antes de añadir metilo (2E)-2-acetilo-3-amino-4-fenilbut-2-enoato (Paso 1, 1,05 g, 4,50 mmol). La reacción se calentó a 100°C y se agitó durante 5 h. Después de enfriarse a 25°C, la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 5, v/v) para proporcionar 3-bencilo-5-metilo-1,2-oxazol-4-carboxilato de metilo como un aceite amarillo (800 mg, 77%). LCMS: (ES) m/z 232 [M+H].

Paso 3. 3-bencilo-5-metilo-1,2-oxazol-4-ácido carboxílico

[0406] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14, utilizando metilo 3-bencilo-5-metilo-1,2-oxazol-4-carboxilato (Paso 2, 300 mg, 1,30 mmol) como material de partida, (**Intermedio 2-144**, 0,15 g, 53%). LCMS: (ES) m/z 218 [M+H].

Ejemplo 57: Intermedio 2-147. 1-metilo-4-(1H-pirazol-4-ilo)piperazina sal de clorhidrato

[0407]



Paso 1. 1-Metilo-4-(1-tritilo-1H-pirazol-4-ilo)piperazina

[0408] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 4-bromo-1-(trifenilmetilo)-1H-pirazol (1 g, 2,57 mmol), 1-metilpiperazina (516 mg, 5,15 mmol), terc-butóxido de sodio (743 mg, 7,73 mmol), tolueno (30 ml), aducto de tris(dibencilidenoacetona)dipaladioo-cloroformo (207 mg, 0,20 mmol) y X-Phos (123 mg, 0,26 mmol). La solución se agitó durante 16 h a 120°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna

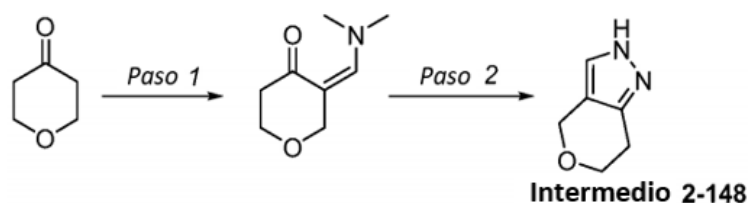
eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, v/v) para proporcionar 1-metilo-4-[1-(trifenilmetilo)-1H-pirazol-4-ilo]piperazina como un sólido marrón (200 mg, 19%). LCMS: (ESI) m/z 409 [M+H].

Paso 2. 1-metilo-4-(1H-pirazol-4-ilo)piperazina sal de clorhidrato

[0409] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 1-metilo-4-[1-(trifenilmetilo)-1H-pirazol-4-ilo]piperazina (Paso 1, 200 mg, 0,49 mmol) y cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (15 ml, 3 M). La solución se agitó durante 2 h a 25°C y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo (20 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo (10 ml) y se secaron en un horno para proporcionar la 1-metilo-4-(1H-pirazol-4-ilo)piperazina, sal de HCl (**Intermedio 2-147**, 250 mg). LCMS: (ESI) m/z 167 [M+H]

Ejemplo 58: Intermedio 2-148. 2H, 4H, 6H, 7H-pirano[4,3-c]pirazol

[0410]



Paso 1. (Z)-3-((dimetilamino)metileno)-tetrahidropirano-4-ona

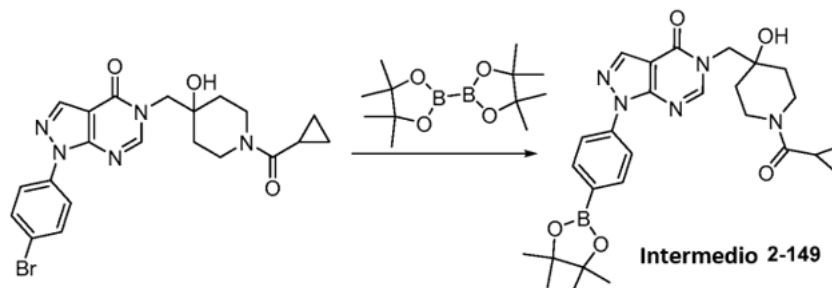
[0411] El matraz de fondo redondo con 3 cuellos de 100 ml y equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con oxano-4-ona (1 g, 9,99 mmol), DMF-DMA (30 ml). La solución se agitó durante 3 h a 110°C. La mezcla de reacción se enfrió a 25°C y se concentró al vacío para proporcionar (Z)-3-((dimetilamino)metileno)tetrahidro-4H-pirano-4-ona (600 mg, 39%). LCMS: (ESI) m/z 156 [M+H].

Paso 2. 2H, 4H, 6H, 7H-pirano[4,3-c]pirazol

[0412] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con (Z)-3-((dimetilamino)metileno)tetrahidro-4H-pirano-4-ona (Paso 1, 600 mg, 3,87 mmol), hidrazina (1 ml) y etanol (20 ml). La solución se agitó durante 5 h a 90°C y se enfrió a 25°C. La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (30:1, v/v) para proporcionar 2H, 4H, 6H, 7H-pirano[4,3-c]pirazol como un sólido blanco (**Intermedio 2-148**, 300 mg, 63%). LCMS: (ESI) m/z 125 [M+H].

Ejemplo 59: Intermedio 2-149. 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0413]

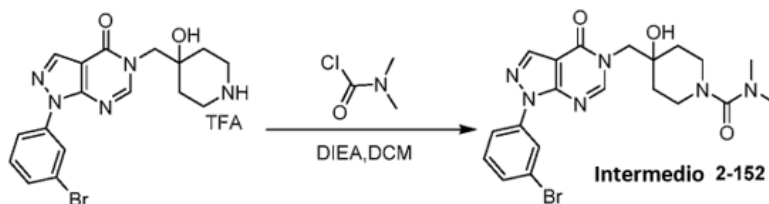


[0414] Se equipó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml con un globo de nitrógeno, una barra de agitación magnética, un fusionador y el termómetro se cargó con 1-(4-bromofenilo)-5-((1-(ciclopropanecarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (2,5 g, 5,29 mmol), 4,4,5,5-tetrametilo-2-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1,3,2-dioxaborolano (2g, 7,88 mmol), complejo de diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II) (217 mg, 0,27 mmol), acetato de potasio (1,56 g, 15,90 mmol) y *N,N*-dimetilformamida (50 mL). La solución resultante se agitó durante 5 h a 90°C bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 23°C, la reacción fue con agua (200 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Los sólidos se

recogieron por filtración, se lavaron con metanol (100 ml) y se secaron en un horno para proporcionar 5-((1-(ciclopropanecarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**Intermedio 2-149**, 1,80 g, 65%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,65-0,75 (m, 4H), 1,32 (s, 12H), 1,35-1,65 (m, 4H), 1,92-2,00 (m, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,34-3,45 (m, 1H), 3,95-4,15 (m, 4H), 4,97 (s, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,39 (s, 1H), 8,40 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 520 [M+H].

Ejemplo 60: Intermedio 2-152. 4-((1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida

[0415]



[0416] Se cargó un matraz de fondo redondo de 250 ml con la sal de TFA de 1-(3-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (4,40 g, 9,98 mmol), diclorometano (100 ml) y DIPEA (3,87 g, 29,94 mmol). Esto fue seguido por la adición de una solución de cloruro de *N,N*-dimetilcarbamilo (1,28 g, 11,90 mmol) en diclorometano (30 ml) a 0°C. Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 1 h a 0°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de 50 ml de agua. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (20:1, v/v) para proporcionar 4-((1-(3-bromofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (**Intermedio 2-152**, 3,28 g, 69%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,36-1,39 (m, 2H), 1,54-1,61 (m, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,27-3,32 (m, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,88 (brs, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 7,60-7,63 (m, 1H), 8,12-8,15 (m, 1H), 8,34 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,41 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 475, 477 [M+H].

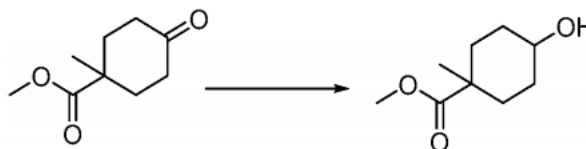
[0417] Tabla 29: Los intermedios en la Tabla 29 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 60.

Tabla 29:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, <i>m/z</i>) [M+H].
Intermedio 2-828a. 4-[[1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida	1-(3-bromo-4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	493

Ejemplo 61: Intermedio 2-103a. Metilo 4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato

[0418]



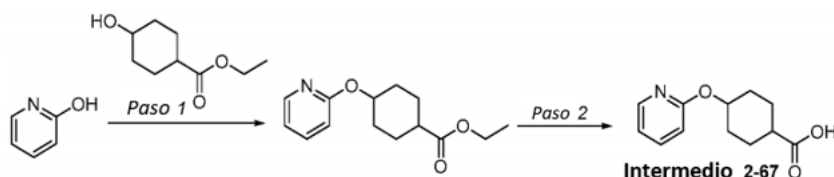
Paso 1. Metilo 4-hidroxi-1-metilciclohexanocarboxilato

[0419] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con metilo 1-metilo-4-oxociclohexano-1-carboxilato (552 mg, 3,24 mmol) y metanol (20 ml). Luego se añadió borohidruro de sodio (226 mg, 5,97 mmol) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0°C y se concentró al vacío. Los sólidos se filtraron y se lavaron con acetato de etilo (3 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 4-hidroxi-1-metilciclohexano-1-carboxilato de metilo (400 mg, 68%). LCMS: (ESI) *m/z* 173 [M+H].

Ejemplo 62: Intermedio 2-67. 5-(Piridina-2-iloxi)ácido picolínico

[0420]

5



10 Paso 1. Etilo 4-(piridina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato

[0421] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno se cargó con 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de etilo (1,81 g, 10,51 mmol), piridina-2-ol (500 mg, 5,26 mmol), trifenilfosfina (2,76 g, 10,52 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (1,83 g, 10,51 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó 16 h a 23°C y luego se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:30 a 1:10 v/v) para proporcionar 4-(piridina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (600 mg, 46%). LCMS: (ESI) m/z 250 [M+H].

20 Paso 2. 4-(Piridina-2-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0422] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, utilizando etilo 4-(piridina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato (Paso 1, 600 mg, 2,41 mmol), como material de partida (Intermedio 2-67, 450 mg, 85%). LCMS (ESI) m/z 222 [M+H].

25 [0423] Los intermedios en la Tabla 30 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 30:

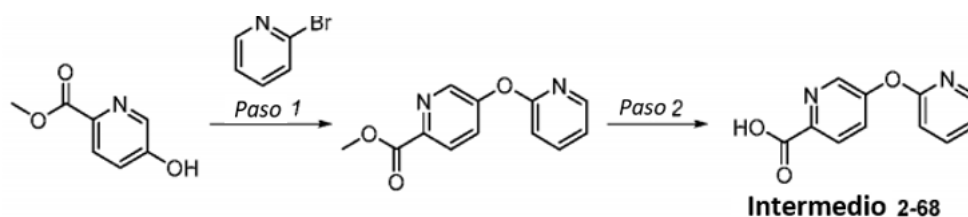
Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-103. 1-metilo-4-(piridina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico	piridina-2-ol y metilo 4-hidroxi-1-metilciclohexano-1-carboxilato (Intermedio 2-103a)	236
Intermedio 2-104. 4-[(5-fluoropiridina-2-iloxi)]ciclohexano-1-ácido carboxílico	5-fluoropiridina-2-ol y 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de etilo	240
Intermedio 2-105. 4-(6-fluoropiridina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico	6-fluoropiridina-2-ol y etilo 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato	240
Intermedio 2-106. 4-(piridina-3-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico	3-hidroxipiridina y 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de etilo	222
Intermedio 2-113. (1r, 4r)-4-(piridina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico	cis-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato y piridina-2-ol	222
Intermedio 2-128. (1s, 3s)-3-(piridina-2-iloxi)ciclobutano-1-ácido carboxílico	metilo (1r, 3r)-3-hidroxyciclobutano-1-carboxilato y piridina-2-ol	194
Intermedio 2-4000. (1r, 4r)-4-((2-metilpirimidina-5-iloxi)]ciclohexano-1-ácido carboxílico	cis-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato y 2-metilo-4-hidroxipirimidina	237

50

Ejemplo 63: Intermedio 2-68. 5-(piridina-2-iloxi)ácido picolínico

[0424]

55



60

Paso 1. Metilo 5-(piridina-2-iloxi)picolinato

65 [0425] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con 5-hidroxipiridina de metilo-2-carboxilato (306 mg, 2,00 mmol), carbonato de potasio (552 mg, 3,99 mmol) y 2-bromopiridina (632 mg, 4,00 mmol) en DMF (10 mL). La solución

resultante se agitó durante 3 h a 150°C y se enfrió a 23°C. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con 1/30-1/4 acetato de etilo/éter de petróleo (1:30 a 1:4 v/v) para proporcionar 5-(piridina-2-iloxi)picolinato de metilo (320 mg, 70%). LCMS: (ESI) m/z 231 [M+H].

Paso 2. 5-(Piridina-2-iloxi)ácido picolínico

[0426] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Paso 2, utilizando 5-(piridina-2-iloxi)picolinato de metilo (Paso 1, 230 mg, 1,00 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-68**, 180 mg, 83%). LCMS: (ESI) m/z 217 [M+H].

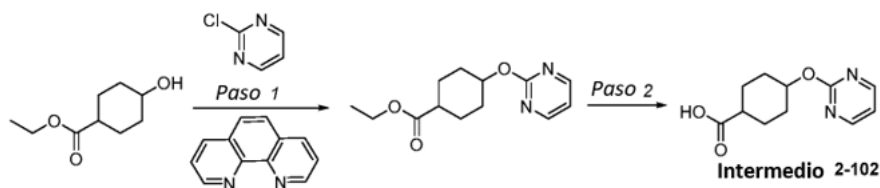
[0427] Los compuestos a continuación también se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 31:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-69. 4-(piridina-2-iloxi)ácido benzoico	Ácido 4-hidroxibenzoico y 2-cloropiridina	216
Intermedio 2-70. 4-(pirimidina-2-iloxi)ácido benzoico	Ácido 4-hidroxibenzoico y 2-bromopirimidina	217
Intermedio 2-169. (1r, 4r)-4-((5-cianopiridina-2-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico	cis-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato y 6-cloronicotinonitrilo	247
Intermedio 2-170. (1r, 4r)-4-((6-metilpirazina-2-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico	cis-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato y 2-cloro-6-metilpirazina	237
Intermedio 2-171. (1r, 4r)-4-((2-metilpirimidina-4-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico	cis-4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato y 4-cloro-2-metilpirimidina	237
Intermedio 2-82. 4-(1-metilo-1H-pirazol-4-iloxi)ácido benzoico	Ácido 4-hidroxibenzoico y 4-cloro-1-metilo-1H-pirazol	219
Intermedio 2-118. 2-(piridina-2-iloxi)oxazol-5-ácido carboxílico	2-cloro-1,3-oxazol-5-carboxilato y piridina-2-ol	207

Ejemplo 64: Intermedio 2-102. 4-(pirimidina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico

[0428]

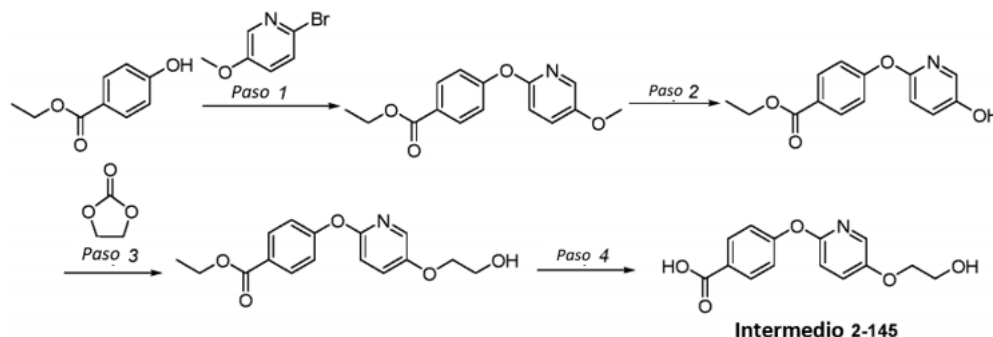


Paso 1. Etilo 4-(pirimidina-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato

[0429] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno, agitación magnética la barra, el fusionador y el termómetro se cargaron con 4-hidroxiciclohexano-1-carboxilato de etilo (1 g, 5,81 mmol), CuI (111 mg, 0,58 mmol), Cs₂CO₃ (3,79 g, 11,6 mmol), tolueno (25 mL), 2-cloropirimidina (665 mg, 5,81 mmol), 1,10-fenantrolina (209 mg, 1,16 mmol). La solución resultante se agitó durante 24 h a 120°C en un baño de aceite. La solución resultante se enfrió a 20°C y se inactivó con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/hexano (1: 4, v/v) para proporcionar 4-(pirimidina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (0,356 g, 24%). LCMS: (ESI) m/z 251 [M+H].

Paso 2. 4-(Pirimidina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico

[0430] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, utilizando 4-(pirimidina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo (Paso 1, 356 mg, 1,42 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-102**, (222 mg 70%) LCMS: (ESI) m/z 223 [M+H].

Ejemplo 65: Intermedio 2-145. 4-(5-(2-hidroxietoxi)piridina-2-iloxi)ácido benzoico**[0431]****Paso 1. Etilo 4-(5-metoxipiridina-2-iloxi)benzoato**

[0432] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 50 ml equipado con un globo de nitrógeno, una barra de agitación magnética, un fusionador y un termómetro se cargó con 4-hidroxibenzoato de etilo (1,66 g, 9,99 mmol), DMSO (20 ml), CuI (95 mg, 0,50 mmol), ácido picolínico (123 mg, 1,00 mmol), K₃PO₄ (4,24 g, 19,97 mmol) y 2-bromo-5-metoxipiridina (1,88 g, 10,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 90°C. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se enfrió con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (10:1, v/v) para proporcionar 4-(5-metoxipiridina-2-iloxi)benzoato de etilo como un sólido amarillo (1,20 g, 44%). LCMS: (ESI) *m/z* 274 [M+H].

Paso 2. Etilo 4-(5-hidroxipiridina-2-iloxi)benzoato

[0433] Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-(5-metoxipiridina-2-iloxi)benzoato de etilo (Paso 1, 320 mg, 1,17 mmol), diclorometano (10 ml) y una solución de BBr₃ en diclorometano (1,5 ml, 1,5 mmol, 1 M). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25°C. El pH se ajustó a 7-8 con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (2:1, v/v) para proporcionar 4-(5-hidroxipiridina-2-iloxi)benzoato de etilo (130 mg, 43%). LCMS: (ESI) *m/z* 260 [M+H].

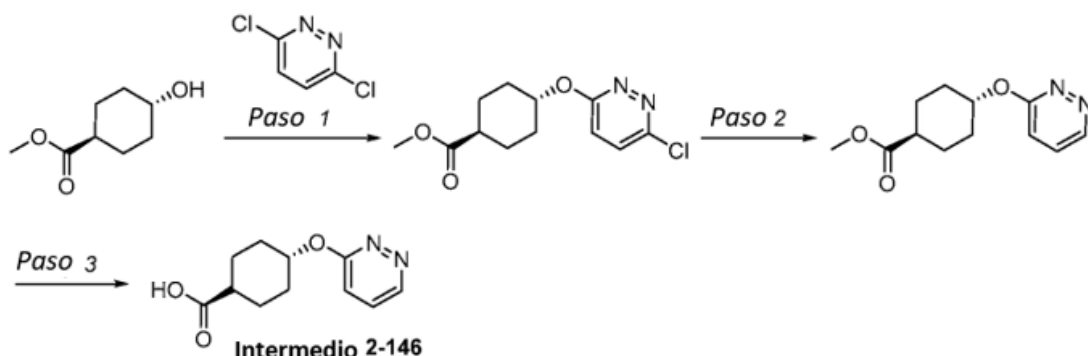
Paso 3. Etilo 4-(5-(2-hidroxietoxi)piridina-2-iloxi)benzoato

[0434] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con etilo 4-(5-hidroxipiridina-2-iloxi)benzoato (Paso 2, 259 mg, 1,00 mmol), *N,N*-dimetilformamida (15 ml), carbonato de cesio (652 mg, 2,00 mmol) y 1,3-dioxolano-2-ona (132 mg, 1,50 mmol). La solución resultante se agitó durante 3 h a 80°C. La mezcla de reacción se enfrió a 27°C. La reacción se detuvo con agua (25 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (5:1, v/v) para proporcionar etilo 4-(5-(2-hidroxietoxi)piridina-2-iloxi)benzoato como un sólido amarillo (242 mg, 80%). LCMS: (ESI) *m/z* 304 [M+H].

Paso 4. 4-(5-(2-hidroxietoxi)piridina-2-iloxi)ácido benzoico

[0435] el compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Paso 2, utilizando 4-(5-(2-hidroxietoxi)piridina-2-iloxi)benzoato (Paso 3, 242 mg, 0,80 mmol) como material de partida (**Intermedio 2-145**, 180 mg, 82%). LCMS: (ESI) *m/z* 276 [M+H].

Ejemplo 66: Intermedio 2-146. trans-4-(piridazin-3-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico**[0436]**



Paso 1. Trans-metilo 4-(6-cloropiridazin-3-iloxi)ciclohexanocarboxilato

[0437] Un tubo de microondas de 5 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con metilo trans-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato (200 mg, 1,26 mmol), 3,6-dicloropiridazina (188 mg, 1,26 mmol) y N,N-dimetilformamida (2,5 ml) seguidos de hidruro de sodio (65,6 mg, 1,64 mmol, 60%) añadido en porciones. El tubo de microondas se selló hasta que cesó el burbujeo y la mezcla de reacción se irradió con microondas durante 30 minutos a 100°C. Después de enfriarse a 25°C, la mezcla resultante se vertió en agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1: 3, v/v) para proporcionar metilo trans-4-[(6-cloropiridazin-3-ilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato como un sólido blanquecino (80 mg, 23%). LCMS: (ESI) m/z 271, 273 [M+H].

Paso 2. Trans-metilo 4-(piridazin-3-iloxi)ciclohexanocarboxilato

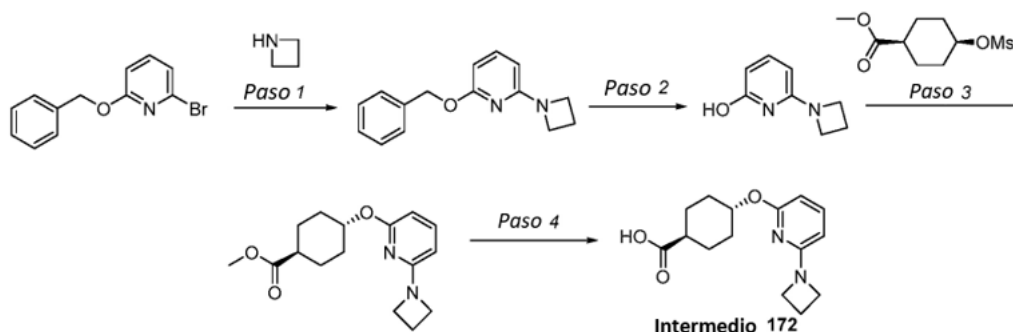
[0438] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un globo de hidrógeno, una barra de agitación magnética se cargó con metilo trans-4-[(6-cloropiridazina-3-ilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Paso 1, 80 mg, 0,30 mmol), metanol (15 ml), trietanolamina (59,8 mg, 0,59 mmol) y paladio sobre carbono (30 mg, 0,03 mmol, 10%). La solución se agitó durante 2 h a 25°C bajo hidrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar metilo trans-4-(piridazin-3-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato como un aceite incoloro (60 mg). LCMS: (ESI) m/z 237 [M+H].

Paso 3. trans-4-(piridazin-3-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico

[0439] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 8, Paso 2, utilizando metilo trans-4-(piridazin-3-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato (Paso 2, 60 mg, 0,25 mmol) como material de partida (Intermedio 2-146, 45 mg). LCMS: (ESI) m/z 223 [M+H].

Ejemplo 67: Intermedio 172. trans-4-[[6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ilo]oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0440]



Paso 1. 2-(acetidina-1-ilo)-6-(benciloxi)piridina

[0441] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética y termómetro se cargó con 2-(benciloxi)-6-bromopiridina (1 g, 3,79 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (400 mg, 0,39 mmol), BINAP (480 mg, 0,77 mmol), terc-butoxido potásico (732 mg, 6,52 mmol), tolueno (20 ml) y acetidina (440 mg, 7,71 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 80°C. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La

solución se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 5, v/v) para proporcionar 2-(acetidina-1-ilo)-6-(benciloxi)piridina como un aceite amarillo claro (0,6 g, 66 %). LCMS: (ESI) m/z 241 [M+H].

Paso 2. 6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ol

[0442] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 180 utilizando 2-(acetidina-1-ilo)-6-(benciloxi)piridina (Paso 1, 500 mg, 2,08 mmol), como material de partida (0,35 g, > 95%). LCMS: (ESI) m/z 151 [M+H].

Paso 3. Trans-metilo-4-[[6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ilo]oxi]ciclohexano-1-carboxilato

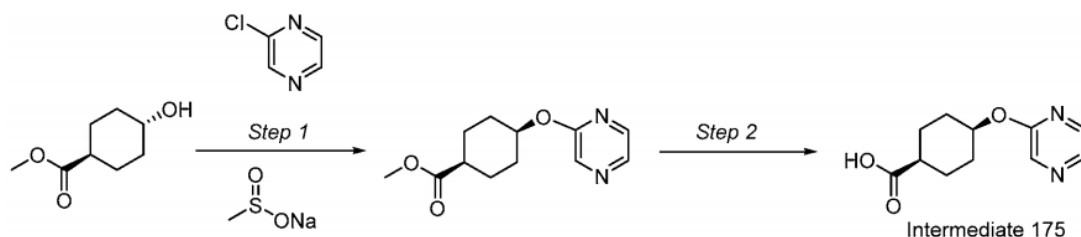
[0443] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 66, Paso 1, utilizando 6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ol (Paso 2, 127 mg, 0,85 mmol) y cis-metilo-4-(metanosulfoniloxi)ciclohexano-1-carboxilato (200 mg, 0,85 mmol) como materiales de partida. El compuesto del título se purificó por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 3, v/v) (60 mg, 24%). LCMS: (ESI) m/z 291 [M+H].

Paso 4. Trans-4-[[6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ilo]oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0444] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, utilizando trans-metilo-4-[[6-(acetidina-1-ilo)piridina-2-ilo]oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Paso 3, 60 mg, 0,21 mmol) como material de partida (34 mg, 59%) LCMS: (ESI) m/z 277 [M+H].

Ejemplo 68: Intermedio 175. cis-4-(pirazina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico

[0445]



Paso 1. Cis-metilo 4-(pirazina-2-iloxi)ciclohexanocarboxilato

[0446] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con metilo trans-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato (400 mg, 2,53 mmol), N,N-dimetilformamida (15 ml), 2-cloropirazina (348 mg, 3,03 mmol), carbonato de potasio (1,05 g, 7,60 mmol) y metanosulfonato de sodio (387 mg, 3,79 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 120°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con acetato de etilo/petróleo (1: 4, v/v) para proporcionar metilo cis-4-(pirazina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato (80 mg, 13%). LCMS: (ESI) m/z 237 [M+H].

Paso 2. Cis-4-(pirazina-2-iloxi)ácido ciclohexanocarboxílico

[0447] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el contorno procedimiento en el Ejemplo 8, paso 2, utilizando metilo cis-4-(pirazina-2-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato (Paso 1, 80 mg, 0,34 mmol) como material de partida (65 mg, 86%). LCMS: (ESI) m/z 223 [M+H].

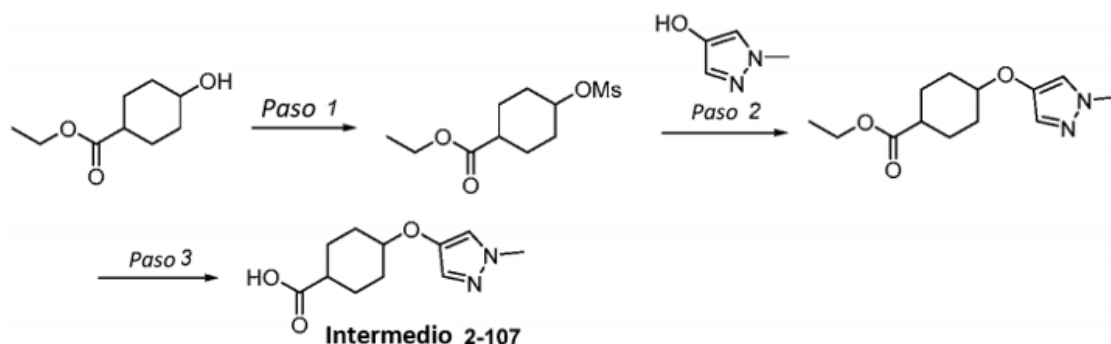
[0448] Los intermedios en la Tabla 32 a continuación se sintetizaron de acuerdo con los procedimientos descritos anteriormente.

Tabla 32:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H]
Intermedio 2-132. trans-4-(pirazina-2-ácido iloxi)ciclohexanocarboxílico	metilo cis-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato y 2-cloropirazina	223

Ejemplo 69: Intermedio 2-107. 4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0449]

**Paso 1. Etilo 4-(metanosulfonilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato**

[0450] Un matraz de fondo redondo de 250 ml de 3 bocas equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato de etilo (1,5 g, 8,71 mmol), trietilamina (2,64 g, 26,09 mmol) y diclorometano (50 ml). A la reacción se añadió cloruro de metanosulfonilo (1,49 g, 13,01 mmol) añadido gota a gota con agitación a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C. La solución resultante se diluyó con agua (20 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 5, v/v) para proporcionar 4-(metanosulfonilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (1,2 g, 55%). LCMS: (ESI) m/z 251 [M+H], 155 [M-OMs].

Paso 2. Etilo 4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato

[0451] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y el termómetro se cargó con 4-(metanosulfonilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (Paso 1, 600 mg, 2,40 mmol), carbonato de potasio (993 mg, 7,18 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml) y 1-metilo-1H-pirazol-4-ol (353 mg, 3,60 mmol). La solución resultante se agitó 7 h a 60°C y se enfrió a 25°C. El producto se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una placa de TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) para proporcionar etilo 4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato como un aceite amarillo (0,42 g, 69%). LCMS: (ESI) m/z 253 [M+H].

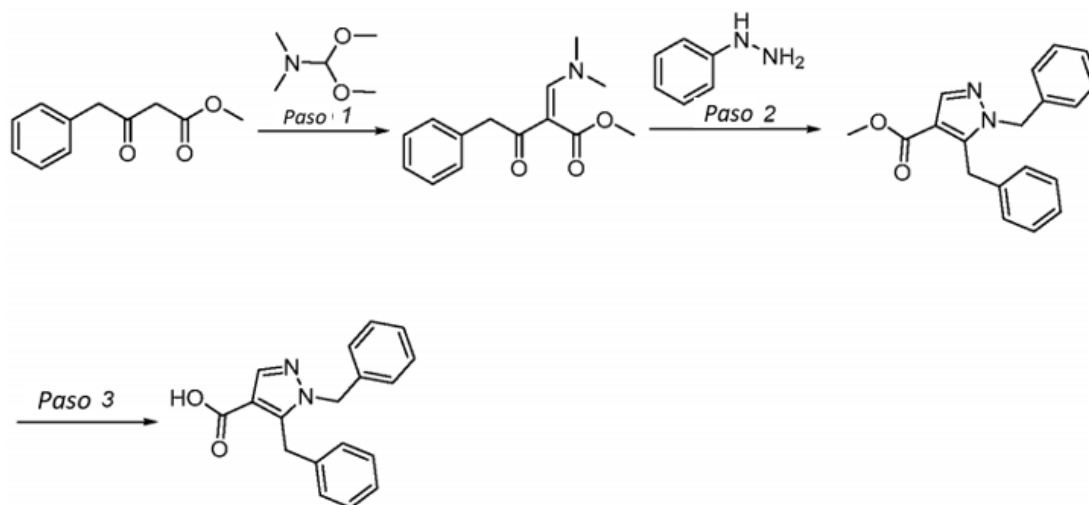
Paso 3. 4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0452] El compuesto del título fue preparado de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Ejemplo 8, Paso 2, utilizando 4-[(1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo (Paso 2, 300 mg, 1,19 mmol) como partida material (**Intermedio 2-107**, 0,16 g, 60%). LCMS: (ESI) m/z 225 [M+H].

[0453] Los compuestos intermedios en la Tabla 33 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento anterior para el Ejemplo 69.

Tabla 33:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ES) m/z [M+H]
Intermedio 2-108. 4-(piridina-4-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico	etilo 4-(metanosulfonil oxi)etilo-ciclohexano-1-carboxilato y 4-hidroxipiridina	222
Intermedio 2-109. 4-[(1-metilo-1H-pirazol-3-ilo)oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico	etilo 4-(metanosulfonilo oxi)etilo-ciclohexano-1-carboxilato y 1-metilo-1H-pirazol-3-ol	225
Intermedio 2-110. 4-[(5-metilo-1,2-oxazol-3-ilo)oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico	etilo 4-(metanosulfonil oxi)ciclohexano-1-carboxilato y 5-metilisoxazol-3-ol	226
Intermedio 2-174. (1r, 4r)-4-((2-fluoropiridina-3-ilo)oxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico	(1s, 4s)-4-((metilsulfonilo)oxi)ciclohexano ácido 1-carboxílico y 2-fluoropiridina-3-ol	240
Intermedio 2-173. 4-[(5-metoxipiridina-2-ilo)oxi]ciclohexano-1-ácido carboxílico	etilo 4-(metanosulfonil)oxi)ciclohexano-1-carboxilato y 5-metoxipiridina-2-ol	252
Intermedio 2-130. (1r, 4r)-4-(1-metilo-1H-pirazol-5-ilo)ácido ciclohexanocarboxílico	(1s, 4s)-4-((metilsulfonilo)oxi)ciclohexano ácido 1-carboxílico y 1-metilo-1H-pirazol-5-ol	225

Ejemplo 70: Intermedio 2-228a. 1,5-dibencilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico**[0454]****Paso 1. Metilo 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxo-4-fenilbutanoato**

[0455] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con metilo 3-oxo-4-fenilbutanoato (1,92 g, 9,99 mmol) y (dimetoximetilo)dimetilamina (1,43 g, 12,0 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 23°C. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3, v/v) para proporcionar 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxo-4-fenilbutanoato de metilo (2,30 g, 93%). LCMS: (ESI) m/z 248 [M+H].

Paso 2. Metilo 1,5-dibencilo-1H-pirazol-4-carboxilato

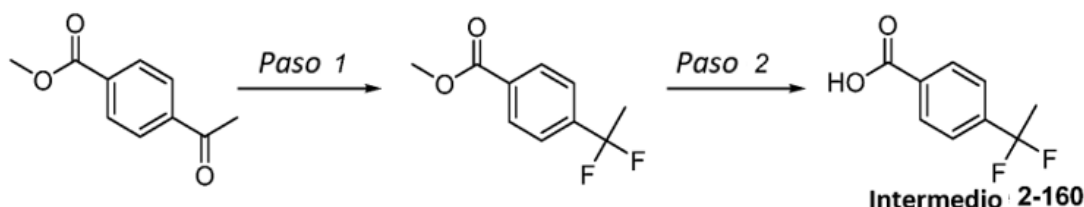
[0456] Se cargó un matraz de fondo redondo de 50 ml con metilo 2-((dimetilamino)metileno)-3-oxo-4-fenilbutanoato (Paso 1, 850 mg, 3,44 mmol), fenilhidrazina (557 mg, 5,15 mmol) y etanol (25 ml). La solución resultante se calentó a reflujo durante 3 h. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (30 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3, v/v) para proporcionar 1,5-dibencilo-1H-pirazol-4-carboxilato de metilo como un sólido amarillo (620 mg, 59%). LCMS: (ESI) m/z 307 [M+H].

Paso 3. 1,5-dibencilo-1H-pirazol-4-ácido carboxílico

[0457] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 14 utilizando metilo 1,5-dibencilo-1H-pirazol-4-carboxilato (Paso 2, 620 mg, 2,02 mmol como material de partida (472 mg, 80%). LCMS: (ESI) m/z 293 [M+H].

Ejemplo 71: Intermedio 2-160. 4-(1,1-difluoroetilo)ácido benzoico

[0458]



Paso 1. Metilo 4-(1,1-difluoroetilo)benzoato

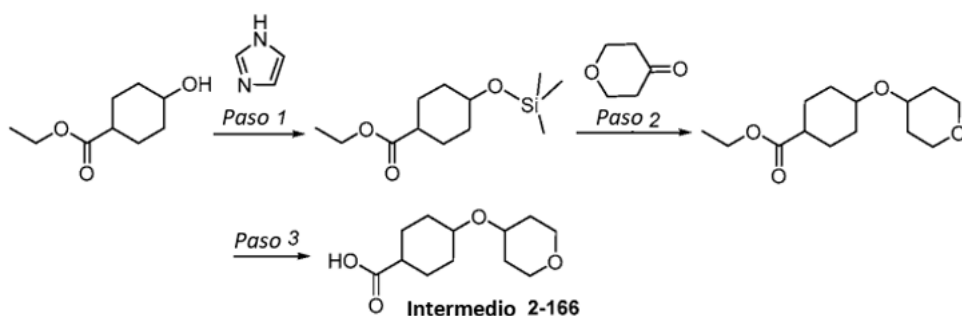
[0459] Un tubo de reacción de alta presión de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con metilo 4-acetilbenzoato (300 mg, 1,68 mmol), etanol (0,02 ml), dietilo (trifluoro-4-sulfanilo)amina (814 mg, 5,05 mmol) y cloroformo (20 ml). La solución resultante se selló y se agitó durante 10 h a 80°C. Enfriando a 23°C, la mezcla de reacción se vertió en un bicarbonato de sodio acuoso saturado (30 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron d bajo vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (4:1 v/v)) para proporcionar 4-(1,1-difluoroetilo)benzoato de metilo como un sólido amarillo (200 mg, 59%). LCMS (ESI) m/z 201 [M+H].

Paso 2. 4-(1,1-difluoroetilo)ácido benzoico

[0460] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Ejemplo 10, Paso 2, utilizando 4-(1,1-difluoroetilo)benzoato de metilo (Paso 1, 150 mg, 0,75 mmol) como material de partida (Intermedio 2-160, 150 mg). LCMS (ESI, m/z 185 [M-H].

Ejemplo 72: Intermedio 2-166. 4-(oxano-4-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0461]



Paso 1. Etilo 4-[(trimetilsililo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato

[0462] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con un globo de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con etilo 4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato (500 mg, 2,90 mmol), 1H-imidazol (480 mg, 7,05 mmol) y N,N-dimetilformamida (9 ml) seguido de clorotrimetilsilano (382 mg, 3,52 mmol) añadido gota a gota con agitación a 0°C durante 5 min. La solución resultante se calentó a 25°C y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml). El producto se extrajo con terc-butilo metilo éter (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-[(trimetilsililo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (600 mg 85%) GCMS: m/z 244.

Paso 2. Etilo 4-(oxano-4-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato

[0463] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml equipado con un globo de nitrógeno, una barra de agitación

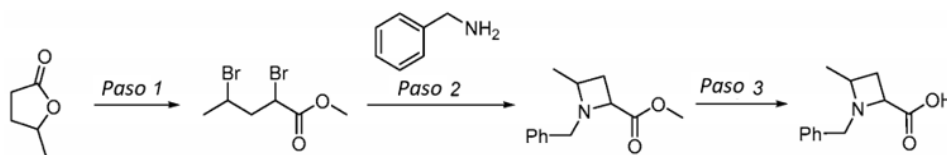
magnética y un termómetro se cargó con etilo 4-[(trimetilsililo)oxi]ciclohexano-1-carboxilato (Paso 1, 200 mg, 0,82 mmol), diclorometano (8 ml) y oxano-4-ona (70 mg, 0,70 mmol) seguido de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (18 mg, 0,08 mmol) añadido gota a gota con agitación a -78°C durante 5 min. La agitación continuó durante 1 h antes de agregar trietilsilano (93 mg, 0,80 mmol) en diclorometano (1 ml) en porciones. Después de la adición, la reacción se calentó a 23°C y se agitó durante 16 h. La reacción se interrumpió con bicarbonato de sodio saturado (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (10:1, v/v) para proporcionar 4-(oxano-4-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato de etilo como un aceite amarillo claro (120 mg, 57%) GCMS: m/z 256.

Paso 3. 4-(Oxano-4-iloxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0464] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Ejemplo 10, paso 2, utilizando 4-(oxano-4-iloxi)ciclohexano-1-carboxilato (Paso 2, 100 mg, 0,39 mmol) como material de partida (Intermedio 2-166, 50 mg, 56%). LCMS: (ESI) m/z 227 [M-H].

Ejemplo 73: Intermedio 2-866a: 1-Bencilo-4-metilacetidina-2-ácido carboxílico

[0465]



Paso 1. Metilo 2,4-dibromopentanoato

[0466] Un fondo redondo de 3 cuellos de 500 ml con una barra de agitación magnética, el fusionador y el termómetro se cargó con 5-metiltetrahidro-2-ona (10 g, 100 mmol), metanol (100 ml), ácido clorhídrico (20 ml, 12N) y tribromuro de fósforo (4,5 ml). Se añadió bromo (6 ml) en porciones a 25°C . Después de la adición, la solución resultante se agitó durante 30 minutos a 110°C en un baño de aceite y se enfrió a 25°C , la solución se diluyó con metanol (100 ml) y ácido clorhídrico (20 ml, 12 N). La solución resultante se agitó durante 16 h a 25°C y luego se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (100 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 2,4-dibromopentanoato de metilo como un aceite incoloro (6 g).

Paso 2. Metilo 1-bencilo-4-metilacetidina-2-carboxilato

[0467] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 500 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con metilo 2,4-dibromopentanoato (Paso 1, 4 g, 14,6 mmol), acetonitrilo (100 ml) y fenilmetanamina (1,72 g, 16,1 mmol). La solución resultante se agitó durante 6 h a 65°C en un baño de aceite y se enfrió a 25°C , la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) para proporcionar metilo 1-bencilo-4-metilacetidina-2-carboxilato como un aceite marrón claro (2g, 62%). LCMS: (ESI) m/z 220 [M+H].

Paso 3. 1-Bencilo-4-metilacetidina-2-ácido carboxílico

[0468] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con metilo 1-bencilo-4-metilacetidina-2-carboxilato (Paso 2, 2 g, 9,12 mmol), agua (30 ml) e hidróxido de bario (3,13 g, 18,3 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 90°C en un baño de aceite y se enfrió a 25°C , el pH se ajustó a 6 con ácido clorhídrico (3 N). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para proporcionar 1-bencilo-4-metilacetidina-2-ácido carboxílico como un aceite incoloro (1,8 g, 96%). LCMS: (ESI) m/z 206 [M+H].

Ejemplo 74: Intermedio 2-176a. terc-Butilo 4-metoxi-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato

[0469]

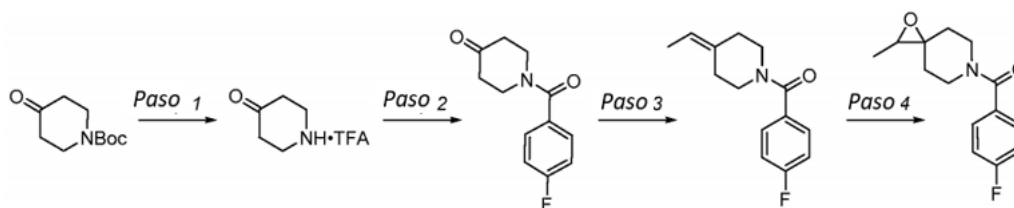


Paso 1. *tert*-Butilo 4-metoxi-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato

[0470] Se añadieron yoduro de trimetilsulfoxonio (1,45 g, 6,55 mmol), sulfóxido de dimetilo (20 ml) e hidruro de sodio (157 mg, 6,54 mmol) a un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética en atmósfera inerte. La solución resultante se agitó durante 1 h a 0°C. Se añadió *tert*-butilo 3-metoxi-4-oxopiperidina-1-carboxilato (500 mg, 2,18 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (20 ml) y se extrajo con éter (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-metoxi-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de *tert*-butilo (500 mg, 94%). LCMS: (ESI) m/z 244 [M+H].

Ejemplo 75: Intermedio 2-198a. (4-Fluorofenilo) (2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona

[0471]

**Paso 1. Piperidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético**

[0472] *tert*-Butilo 4-oxopiperidina-1-carboxilato (3 g, 15,0 mmol), diclorometano (15 ml) y ácido trifluoroacético (3 ml) se añadió a un matraz de fondo redondo de 100 ml con barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla resultante se concentró al vacío para dar piperidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

Paso 2. 1-(4-Fluorobenzoilo)piperidina-4-ona

[0473] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Ejemplo 7 utilizando piperidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (paso 1, 4,69 mmol) y ácido 4-fluorobenzoico (1,44 g, 10,3 mmol) como materiales de partida seguido de purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v). (800 mg, 77%). LCMS: (ESI) m/z 222 [M+H].

Paso 3. (4-Etilidenopiperidina-1-ilo)(4-fluorofenilo)metanona

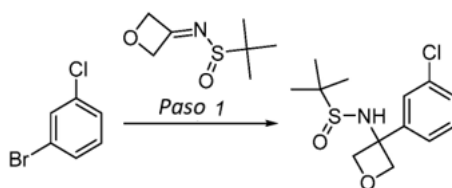
[0474] Tetrahidrofurano (10 ml) y *tert*-butóxido de potasio (814 mg, 7,27 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió gota a gota una solución de bromuro de etiltripenilfosfonio (4,00 g, 10,8 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente durante 10 minutos. A esta mezcla se le añadió una solución de 1-(4-fluorobenzoilo)piperidina-4-ona (Paso 2, 800 mg, 3,62 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) gota a gota con agitación a temperatura ambiente durante 2 minutos. La solución resultante se agitó durante 3 h a 40°C y luego se enfrió a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con *n*-hexano (50 ml), se filtró, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:3 v/v) para dar (4-etilidenopiperidina-1-ilo) (4-fluorofenilo)metanona (250 mg, 30%). LCMS: (ESI) m/z 234 [M+H].

Paso 4. (4-fluorofenilo)(2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona

[0475] (4-Etilidenopiperidina-1-ilo) (4-fluorofenilo)metanona (Paso 3, 250 mg, 1,07 mmol), ácido 3-cloroperbenzoico (239 mg, 1,38 mmol) y cloroformo (20 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml con una barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se lavó con tiosulfato de sodio acuoso saturado (30 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna usando acetato de etilo/éter de petróleo (1:4 v/v) para dar (4-fluorofenilo) (2-metilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-ilo)metanona. LCMS: (ESI) m/z 250 [M+H].

Ejemplo 76: Intermedio 2-313a: N-[3-(3-clorofenilo) oxetano-3-ilo]-2-metilpropano-2-sulfinamida

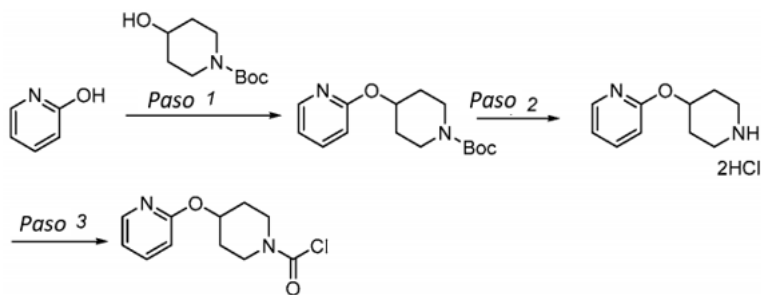
[0476]



[0477] Se instaló un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml con una entrada de nitrógeno, la barra de agitación magnética y el termómetro se cargaron con 1-bromo-3-clorobenceno (1 g, 5,22 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml) seguido de *N*-BuLi (1,5 ml, 2,5 M en hexano) añadido gota a gota a -78°C. A la reacción se le añadió 2-metilo-*N*-(oxetano-3-ilideno)propano-2-sulfinamida (1,11 g, 6,33 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a -78°C y se agitó durante 5 h a -78°C en un baño de hielo seco bajo nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua (30 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:50 a 1:10 v/v) para proporcionar *N*-[3-(3-clorofenilo) oxetano-3-ilo]-2-metilpropano-2-sulfinamida (800 mg, 53%) como un sólido blanco. LCMS: (ESI) *m/z* 288, 290 [M+H].

Ejemplo 77: Intermedio 2-235a 4-(piridina-2-iloxi)piperidina-1-cloruro de carbonilo

[0478]



Paso 1. Terc-butilo 4-(piridina-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato

[0479] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno se cargó con piridina-2-ol (500 mg, 5,26 mmol), terc-butilo 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (3,17 g, 15,75 mmol), trifenilfosfina (4,14 g, 15,78 mmol), tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió una solución de azodicarboxilato de dietilo (2,75 g, 15,79 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C. Después de la adición, la solución se agitó durante 5 h a 23°C. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (7: 100 v/v) para proporcionar 4-(piridina-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (600 mg, 41%). LCMS: (ESI) *m/z* 279 [M+H].

Paso 2. 2-(piperidina-4-iloxi)diclorhidrato de piridina

[0480] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con terc-butilo 4-(piridina-2-iloxi)piperidina-1-carboxilato (Paso 1, 600 mg, 2,16 mmol) y dioxano (10 ml) seguido de la adición de ácido clorhídrico en dioxano (3 M, 20 ml). La solución resultante se agitó durante 3 h a 23°C. La mezcla resultante se concentró al vacío para proporcionar diclorhidrato de 2-(piperidina-4-iloxi)piridina como un sólido blanco que se usó sin purificación adicional (500 mg, > 95%). LCMS: (ESI) *m/z* 179 [M+H].

Paso 3. 4-(piridina-2-iloxi)piperidina-1-cloruro de carbonilo

[0481] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con trifosgeno (107 mg, 0,36 mmol) y diclorometano (10 ml). Se añadieron diclorhidrato de 2-(piperidina-4-iloxi)piridina (Paso 2, 150 mg, 0,60 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (181,8 mg, 1,41 mmol) gota a gota a 0°C. La solución resultante se agitó durante 3 h a 0°C. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4-(piridina-2-iloxi)piperidina-1-cloruro de carbonilo como un sólido amarillo que se usó sin purificación adicional (150 mg, > 95%). LCMS: (ESI) *m/z* 241, 243 [M+H].

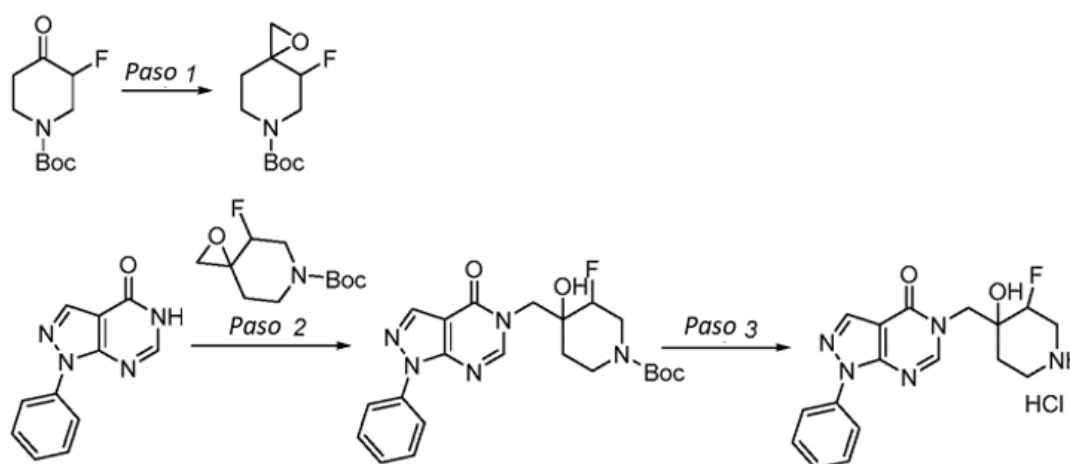
[0482] Los intermedios en la Tabla 34 se sintetizaron de acuerdo con el procedimiento anterior.

Tabla 34:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	LCMS: (ES) m/z [M+H]
Intermedio 2-108X. 4-((5-metilisoxazol-3-ilo)oxi)piperidina-1-cloruro de carbonilo	terc-butilo 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 5-metilisoxazol-3-ol	245, 247
Intermedio 2-109Y. 4-((1-metilo-1H-pirazol-4-ilo)oxi)piperidina-1-cloruro de carbonilo	terc-butilo 4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 1-metilo-1H-pirazol-4-ol	244, 246

Ejemplo 78: Intermedio 2-339a. 5-[(3-fluoro-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0483]



Paso 1. terc-butilo 4-fluoro-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato

[0484] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una entrada de nitrógeno, una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con una solución de yoduro de dimetilmetanosulfonio (13,8 g, 62,5 mmol) en dimetilsulfóxido (30 ml) seguido de hidruro de sodio (1,5 g, 62,5 mmol, 60% en peso) a 0-5°C. Después de 20 minutos de agitación vigorosa, se añadió gota a gota 3-fluoro-4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (10,4 g, 47,9 mmol) en dimetilo sulfóxido (10 ml) a 10°C durante 10 minutos. La solución resultante se agitó durante 16 h a 23°C bajo nitrógeno. La reacción se interrumpió con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar 4-fluoro-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de terc-butilo (2,55 g, 17%) como un aceite amarillo que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 232 [M+H].

Paso 2. terc-butilo-4-hidroxi-4-[(4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]piperidina-1-carboxilato

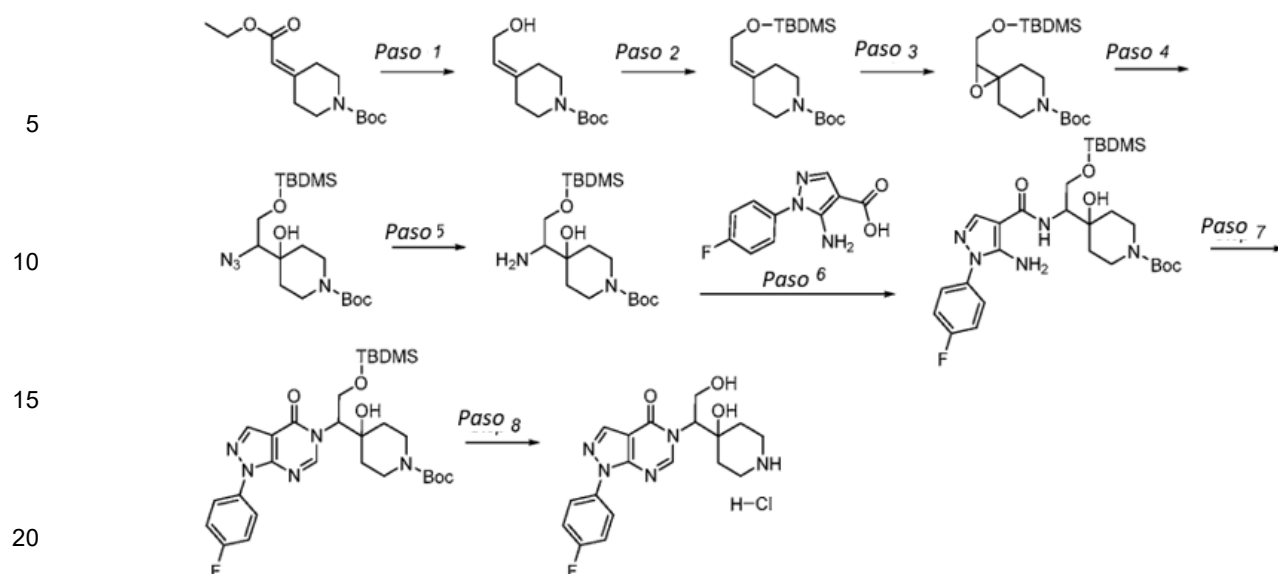
[0485] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 877 utilizando terc-butilo 4-fluoro-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato de metilo (Paso 1, 2,45 g, 7,08 mmol) y 1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (1,5 g, 10,6 mmol) seguido de purificación por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1: 2 v/v) (800 mg, 17%). LCMS: (ESI) m/z 444 [M+H].

Paso 3. 5-[(3-fluoro-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0486] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a utilizando terc-butilo 3-fluoro-4-hidroxi-4-[(4-oxo-1-fenilo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo]piperidina-1-carboxilato (Paso 2, 760 mg, 1,72 mmol) (650 mg, > 95%). LCMS: (ESI) m/z 344 [M+H].

Ejemplo 79: Intermedio 2-345a. 1-(4-fluorofenilo)-5-(2-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidina-4-ilo)etilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona clorhidrato

[0487]



Paso 1. terc-butilo 4-(2-hidroxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato

[0488] Una solución de 4-(2-etoxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato (4,99 g, 18,5 mmol) en tolueno (75 ml) se colocó bajo nitrógeno en un matraz de fondo redondo de 500 ml y se enfrió en un baño de hielo seco/acetona a -77°C . Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1,0 M en heptano, 40 ml, 40,0 mmol) con una jeringa durante 20 min. La solución se agitó durante 2,5 horas antes de añadir solución acuosa saturada de NH_4Cl gota a gota durante 8 min (12,5 ml). La muestra se calentó a 23°C y se agitó durante 16 h. La mezcla se agitó con agua (100 ml). La emulsión resultante se filtró en un embudo Buchner y la torta del filtro se lavó con EtOAc (50 ml). Las capas fueron separadas. El producto se extrajo con EtOAc (2x 50 ml), luego los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un aceite. El material se disolvió en hexanos-EtOAc y se purificó mediante Biotage MPLC (columna de gel de sílice de 100 g, EtOAc al 10% al 60% en hexanos) para proporcionar terc-butilo 4-(2-hidroxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato (3,71 g, 88 %). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,50 (t, $J = 7,04$ Hz, 1 H), 4,15 - 4,23 (m, 2 H), 3,36 - 3,50 (m, 4 H), 2,27 (dd, $J = 5,70$ Hz, 2 H), 2,19 (dd, $J = 5,70$ Hz, 2 H), 1,48 (s, 9 H). LCMS: (ESI) m/z 250 $[\text{M}+\text{Na}]$.

Paso 2. terc-butilo 4-(2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilideno)piperidina-1-carboxilato

[0489] Una solución de terc-butilo 4-(2-hidroxi-2-oxoetilideno)piperidina-1-carboxilato (Paso 1, 3,71 g, 16,3 mmol) en DMF (22 ml) se trató con imidazol (3,44 g, 50,5 mmol) y TBDMS-C1 (3,72 g, 24,7 mmol). La solución se agitó a 23°C durante 72 h. La solución amarilla se diluyó con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (2x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron para proporcionar un aceite incoloro. El aceite se disolvió en unos pocos ml de hexanos y se purificó mediante Biotage MPLC (columna de gel de sílice de 100 g, EtOAc del 0 al 6,5% en hexanos) para proporcionar terc-butilo 4-(2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilideno)piperidina-1-carboxilato (5,37 g, 96%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 5,40 (t, $J = 6,45$ Hz, 1 H), 4,21 (d, $J = 6,45$ Hz, 2 H), 3,34 - 3,49 (m, 4 H), 0,2/10 a 0,2/29 (m, 4 H), 1,47 (s, 9 H), 0,91 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H). LCMS: (ESI) m/z 342 $[\text{M}+\text{H}]$.

Paso 3. terc-butilo 2-((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato

[0490] Una solución agitada de terc-butilo 4-(2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilideno)piperidina-1-carboxilato (Paso 2, 5,37 g, 15,7 mmol) en cloroformo (200 ml) se enfrió en un baño de hielo. A la reacción se le añadió *m*-CPBA (<77%, 12,57 g, 56,1 mmol) antes de eliminar el baño de hielo. La reacción se agitó durante 2 días dando como resultado la formación de un precipitado blanco. La reacción se inactivó con tiosulfato de sodio acuoso al 10% (250 ml) y solución acuosa saturada de NaHCO_3 (250 ml). La mezcla se agitó durante 5 minutos y luego se repartió. El producto se extrajo adicionalmente con diclorometano (2x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio y se evaporaron a presión reducida para proporcionar 5,74 g de líquido amarillo. El material se disolvió en un poco de hexanos/EtOAc y se purificó mediante Biotage MPLC (columna de gel de sílice de 100 g, EtOAc del 0 al 10% en hexanos) para proporcionar terc-butilo 2-((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano-6-carboxilato (2,55 g, 45%). ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 3,60-3,86 (m, 4 H), 3,36 - 3,53 (m, 2 H), 2,98 (t, $J = 5,57$ Hz, 1 H), 1,78 (ddd, $J = 13,49, 9,23, 4,25$ Hz, 2 H), 1,38 - 1,66 (m, 11 H), 0,91 (s, 9 H), 0,07 - 0,12 (m, 6 H). LCMS: (ESI) m/z 358 $[\text{M}+\text{H}]$.

Paso 4. terc-butilo 4-(1-azido-2-((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[0491] Una solución de terc-butilo 2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)metilo)-1-oxo-6-azaespiro[2,5]octano-6-carboxilato de metilo (Paso 3, 179 mg, 0,501 mmol) en DMF (4 ml) se trató con cloruro de amonio (102 mg, 1,91 mmol) y azida de sodio (153 mg, 2,35 mmol) y se agitó a 90°C durante 5 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con salmuera (2x 40 ml) y agua (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se disolvió en hexanos/EtOAc y se purificó por Biotage MPLC eluyendo con EtOAc/Hexanos (10 g de columna de gel de sílice, 0 a 17% v/v) para proporcionar 4-(1-azido-2-(terc-butilo-4-(terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (77,2 mg, 39% de rendimiento). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,79 (s, 1 H), 4,01 (dd, J = 10,99, 3,08 Hz, 1 H), 3,62 - 3,80 (m, 3 H), 3,36 (dd, J = 9,23, 3,08 Hz, 1 H), 2,92 (br s, 2 H), 1,33 - 1,52 (m, 13 H), 0,88 (s, 9 H), 0,08 (s, 6 H). LCMS: (ESI) *m/z* 401 [M+H].

Paso 5. terc-butilo 4-(1-amino-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[0492] En un matraz de fondo redondo de 50 ml de 2 cuellos se añadió 10 % Pd/C (49,0 mg, 0,046 mmol Pd) bajo nitrógeno. Se añadió metanol (3 ml) cuidadosamente con una jeringa y luego se abrió el aparato y una solución de 4-(1-azido-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (Paso 4, 1,15 g, 2,87 mmol) en MeOH (10 ml) se añadió por pipeta seguido de trietilamina (5 gotas). La atmósfera se eliminó y se reemplazó con hidrógeno tres veces. La mezcla se agitó bajo hidrógeno (globo, 1 atm) durante 24 h. La muestra se filtró a través de Celite 545 en un embudo Buchner, y la torta del filtro se lavó con MeOH (40 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar terc-butilo 4-(1-amino-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (1,07 g, 99%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,25 (s, 1 H), 3,63 - 3,80 (m, 3 H), 3,40 (dd, J = 9,97, 7,62 Hz, 1 H), 2,96 (br s, 3 H), 1,04 - 1,57 (m, 15 H), 0,86 (s, 9 H), 0,04 (s, 6 H). LCMS: (ESI) *m/z* 375 [M+H].

Paso 6. terc-butilo 4-(1-(5-amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

[0493] Una solución de terc-butilo 4-(1-amino-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 5, 922 mg, 2,46 mmol) en EtOAc (30 ml) se trató con ácido 5-amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carboxilato (571 mg, 2,58 mmol), HATU (989 mg, 2,60 mmol) y trietilamina (1,72 mL, 12,3 mmol). La reacción se agitó a 23°C durante 4 días y se diluyó con EtOAc (250 ml). La capa orgánica se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (250 ml), salmuera (250 ml) y agua (2x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se trataron con gel de sílice y se evaporaron a presión reducida. El material se purificó mediante MPLC Biotage eluyendo con EtOAc/Hexanos (columna de gel de sílice de 50 g, 0 a 50% v/v, elución isocrática a 42% EtOAc) para proporcionar terc-butilo 4-(1-(5-amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carboxamido)-2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (841 mg, 59%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,01 (s, 1 H), 7,53 - 7,63 (m, 2 H), 7,25 - 7,41 (m, 3 H), 6,35 (s, 2 H), 4,62 (s, 1 H), 3,91 - 4,08 (m, 2 H), 3,59 - 3,77 (m, 3 H), 2,99 (br s, 2 H), 1,22 - 1,59 (m, 13 H), 0,82 (s, 9 H), 0,02 (d, J = 4,40 Hz, 6 H). LCMS: (ESI) *m/z* 578 [M+H].

Paso 7. terc-butilo 4-(2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)-1-(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

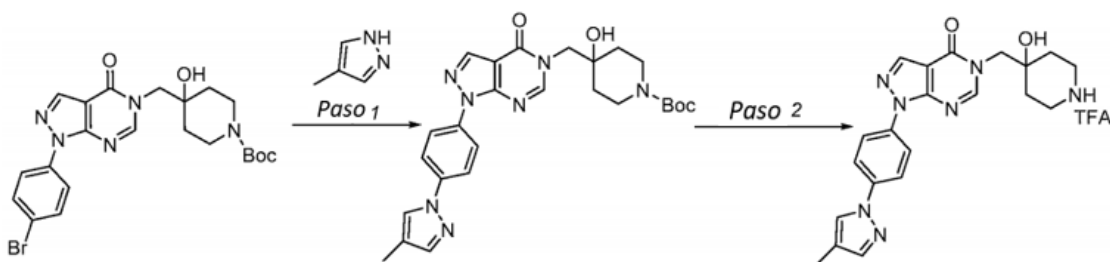
[0494] Una solución de 4-(1-(5-amino-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazol-4-carboxamido de terc-butilo) 2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 6, 180 mg, 0,311 mmol) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (5,0 mg, 0,026 mmol) en ortoformiato de trietilo (5,4 mL, 32,4 mmol) se agitó a 23°C durante 3,5 horas. La reacción se interrumpió con trietilamina (12 gotas). La muestra se disolvió en material EtOAc/hexanos en el mismo paso de una ejecución previa (20,1 mg, 0,035 mmol de material de partida de pirazol). La muestra se purificó mediante Biotage MPLC (columna de gel de sílice de 10 g, EtOAc del 0 al 50% en hexanos, con elución isocrática al 16% de EtOAc) para proporcionar terc-butilo 4-(2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)-1-(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (130 mg, 64%) y usado sin más purificación. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,45 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 7,99 - 8,13 (m, 2 H), 7,38 - 7,51 (m, 2 H), 5,22 (s, 1 H), 5,06 (dd, J = 10,11, 5,72 Hz, 1 H), 4,14 - 4,25 (m, 1 H), 4,03 - 4,13 (m, 1 H), 3,53 - 3,80 (m, 3 H), 3,06 (br s, 3 H), 1,61 - 1,74 (m, 2 H), 1,38 (s, 9 H), 0,66 (s, 9 H), -0,03 (d, J = 9,67 Hz, 6 H). LCMS: (ESI) *m/z* 588 [M+H].

Paso 8. 1-(4-fluorofenilo)-5-(2-hidroxi-1-(4-hidroxipiperidina-4-ilo)etilo)-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona clorhidrato

[0495] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2a utilizando 4-(2-(((terc-butildimetilsililo)oxi)-1-(1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazol[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)etilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 7, 124,5 mg, 0,212 mmol) como material de partida (83,7 mg, 96%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,85 (br s, 1 H), 8,46 - 8,57 (m, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,01 - 8,13 (m, 2 H), 7,37 - 7,49 (m, 2 H), 5,44 - 5,99 (m, 4 H), 5,00 (dd, J = 9,23, 5,42 Hz, 1 H), 3,86 - 4,10 (m, 2 H), 3,11 - 3,24 (m, 1 H), 2,80 - 3,11 (m, 3 H), 1,94 (br s, 2 H), 1,57 - 1,74 (m, 1 H), 1,28 (br d, J = 14,07 Hz, 1 H). LCMS: (ESI) *m/z* 374 [M+H].

Ejemplo 80: Intermedio 2-515a. 5-[[4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazol[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0496]



Paso 1. Terc-butilo 4-hidroxi-4-([1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato

[0497] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 25 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, el fusionador y el termómetro se cargaron con terc-butilo 4-[[1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Intermedio 28x, 1.000 g, 1,98 mmol), 4-metilo-1H-pirazol (1,30 g, 15,8 mmol), yoduro de cobre (I) (0,754 g, 3,96 mmol), carbonato de sodio (0,421 g, 3,97 mmol), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (0,046 g, 0,40 mmol) y dioxano (7 ml). La solución resultante se agitó durante 12 h a 120°C bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 23°C, la mezcla se diluyó con agua (10 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato/éter de petróleo (35:65, v/v) para proporcionar 4-hidroxi-4-terc-butilo-[[1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]piperidina-1-carboxilato (0,140 g, 14%). LCMS: (ESI) m/z 506 [M+H].

Paso 2. 5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0498] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2, utilizando terc-butilo 4-hidroxi-4-([1-[4-(4-metilo-1H-pirazol-1-ilo)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo)piperidina-1-carboxilato, Paso 1, como material de partida (0,112 g, 95%). LCMS: (ESI) m/z 406 [M+H].

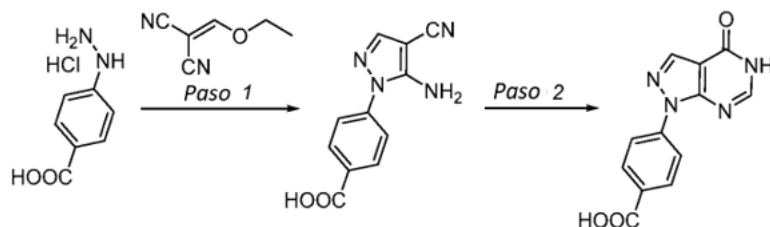
[0499] Los intermedios en la Tabla 35 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente

Tabla 35:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-517aa. 1-(4-(1H-pirazol-1-ilo)fenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA	terc-butilo 4-[[1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato y 1H-pirazol	392

Ejemplo 81: Intermedio 2-619a. 4-(4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)ácido benzoico

[0500]

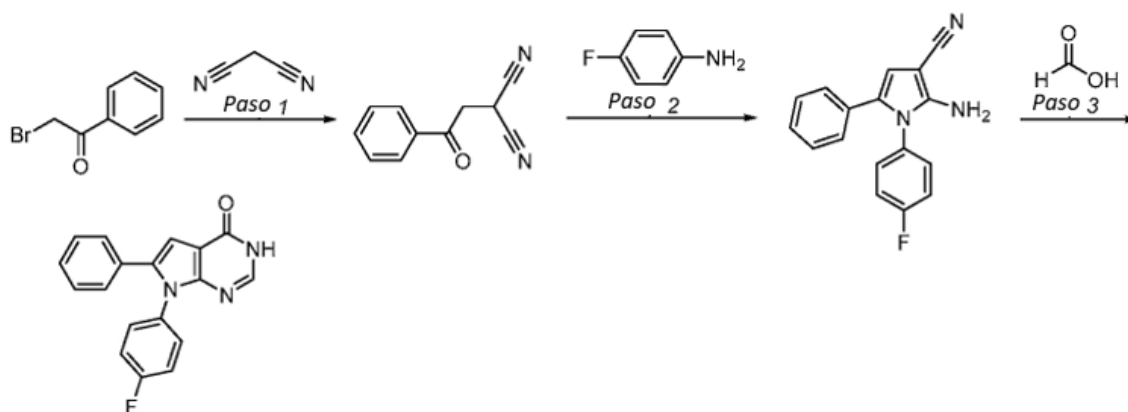


[0501] El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 21, Paso 1, Paso 2, utilizando 4-hidrocloreto de ácido hidrazinilbenzoico (4,95 g, 26,2 mmol) como material de partida LCMS: (ES) m/z 257 [M+H].

[0502] Los compuestos intermedios en la Tabla 36 se prepararon de acuerdo con el procedimiento reseñado anteriormente:

Tabla 36:

Nº de intermedio:	Precursor Usado	MS (ESI, m/z) [M+H].
Intermedio 2-537aa 1-(4-Metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona	(4-metilfenilo)clorhidrato de hidrazina	227
Intermedio 2-366a. 1-(4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona y 1-(4-(2H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	1-(4-hidrazinilfenilo)-1H-1,2,3-triazol clorhidrato y 2-(4-hidrazinilfenilo)-1H-1,2,3-triazol clorhidrato preparado a partir de 4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilo)anilina y 4-(1H-1,2,3-triazol-2-ilo)anilina	280
Intermedio 2-3111. 1-(4-bromo-3-metilfenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	(4-bromo-3-metilfenilo)hidrazina preparada según el procedimiento utilizado para el intermedio 2-28 a partir de 4-bromo-3-metilfenilamina	305, 307
Intermedio 2-3112. 1-(4-fluoro-3-metilfenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona	(4-fluoro-3-metilfenilo)hidrazina a partir de 4-fluoro-3-metilbenzenamina como se describe en el procedimiento utilizado para el intermedio 2-28	245

Ejemplo 82: Intermedio 332aa. 7-(4-fluorofenilo)-6-fenilo-3H-pirrol-2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona**[0503]****Paso 1. 2-(2-oxo-2-feniletilo)malononitrilo**

[0504] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con propanodinitrilo (1,39 g, 21,04 mmol), etanol (100 ml) y 2-bromo-1-feniletano-1-ona (5 g, 25,1 mmol) seguido de hidróxido de sodio (1,26 g, 31,5 mmol) en etanol (25 ml) añadido gota a gota con agitación durante 3 min. La agitación continuó durante 1 h a 23°C antes de concentrar la reacción al vacío. El residuo se diluyó con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar 2-(2-oxo-2-feniletilo)malononitrilo (1,2 g, 31%). LCMS: (ESI) m/z 185 [M+H].

Paso 2. 2-amino-1-(4-fluorofenilo)-5-fenilo-1H-pirrol-3-carbonitrilo

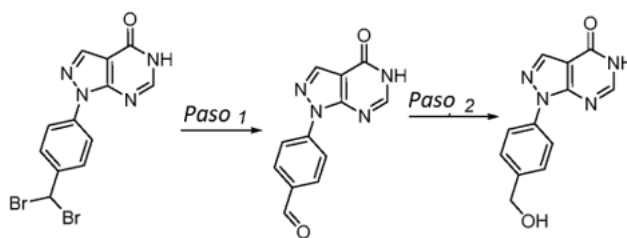
[0505] Se cargó un tubo MW de 10 ml con 2-(2-oxo-2-feniletilo)malononitrilo (Paso 1, 340 mg, 1,85 mmol), 4-fluoroanilina (204 mg, 1,84 mmol), etanol (3 ml), ácido clorhídrico (0,1 ml, 12N). La mezcla de reacción se irradió con un microondas durante 1 h a 120°C y se enfrió a 23°C. El pH se ajustó a 8 con carbonato de sodio saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1 v/v) para proporcionar 2-amino-1-(4-fluorofenilo)-5-fenilo-1H-pirrol-3-carbonitrilo (180 mg, 35%). LCMS: (ESI) m/z 278 [M+H].

Paso 3. 7-(4-fluorofenilo)-6-fenilo-3H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona

[0506] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética, el termómetro y el fusionador se cargaron con 2-amino-1-(4-fluorofenilo)-5-fenilo-1H-pirrol-3-carbonitrilo (Paso 2, 90 mg, 0,32 mmol), ácido fórmico (10 ml) y agua (0,5 ml). La solución resultante se agitó durante 1,5 h a 100°C y se enfrió a 23°C. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se diluyó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 7-(4-fluorofenilo)-6-fenilo-3H-pirrol[2,3-d]pirimidina-4(7H)-ona (120 mg) y usado sin purificación adicional. LCMS: (ESI) m/z 306 [M+H].

Ejemplo 83: Intermedio 2-537a. 1-[4-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0507]

**Paso 1. 1-[4-(Dibromometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona**

[0508] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 250 ml equipado con una barra de agitación magnética, el fusionador y el termómetro se cargaron con 1-(4-metilfenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (900 mg, 3,98 mmol), tetraclorometano (60 ml, 619 mmol), N-bromosuccinimida (2,25 g, 12,6 mmol), peróxido de benzoilo (2,03 g, 7,90 mmol). La solución se agitó durante 14 h a 80°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (50 ml). El producto se extrajo con diclorometano (4 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (20:1, v/v) para dar 1-[4-(dibromometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona como un sólido amarillo (1 g, 65%). LCMS: (ES) m/z 383, 385, 387 [M+H].

Paso 2. 4-[4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benzaldehído

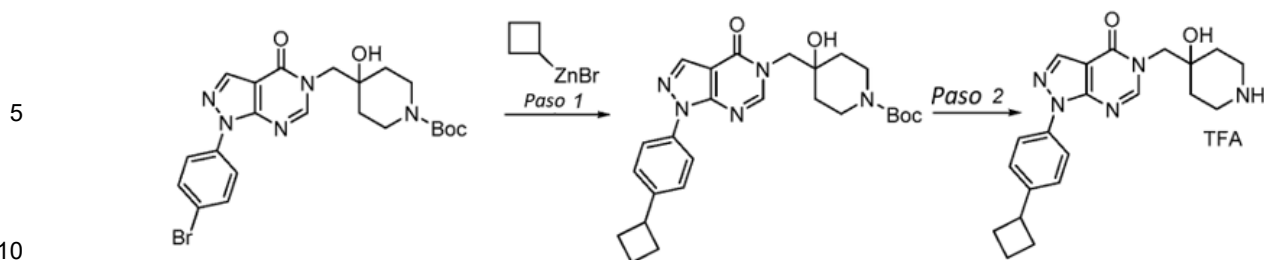
[0509] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 ml equipado con una agitación magnética la barra, el fusionador y el termómetro se cargaron con 1-[4-(dibromometilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (Paso 1, 1 g, 2,60 mmol), dioxano (20 ml), agua (40 ml) y carbonato de calcio (260 mg, 2,55 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 100°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción fue con agua (20 ml). Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con agua (2x 20 ml) y se secaron en un horno para dar 4-[4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benzaldehído como un sólido amarillo (900 mg, > 95%). LCMS: (ES) m/z 241 [M+H].

Paso 3. 1-[4-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0510] Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-[4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benzaldehído (Paso 2, 500 mg, 2,08 mmol) y tetrahidrofurano (20 ml). Esto fue seguido por la adición de borohidruro de sodio (463 mg, 12,2 mmol) en porciones a 0°C. La solución se agitó durante 4 h a 25°C. La reacción se detuvo con agua (10 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (50: 1-20:1, v/v) para proporcionar 1-[4-(hidroximetilo)fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona como un sólido blanquecino (100 mg, 20%). LCMS: (ES) m/z 243 [M+H].

Ejemplo 84: Intermedio 2-665a. 1-(4-ciclobutilfenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0511]



Paso 1. Terc-butilo 4-[[1-(4-ciclobutylfenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato

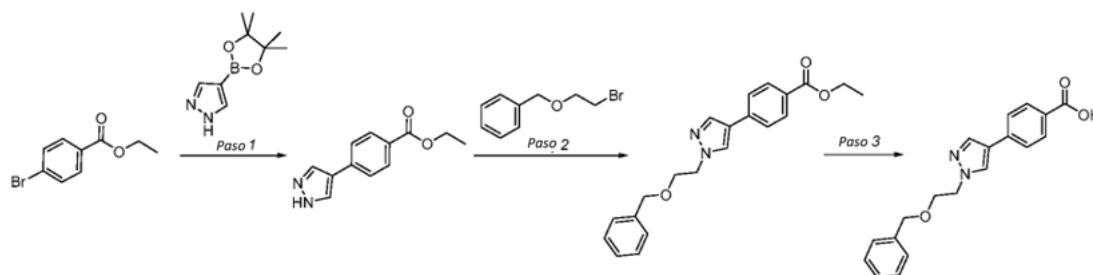
[0512] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un globo de nitrógeno y una barra de agitación magnética se cargó con terc-butilo 4-[[1-(4-bromofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (500 mg, 0,99 mmol), tetrahidrofurano (30 ml), acetato de paladio (11,1 mg, 0,05 mmol), S-Phos (30,5 mg, 0,07 mmol), bromo (ciclobutilo) zinc (1,98 mL, 4,94 mmol). La reacción se agitó durante 16 h a 25°C bajo nitrógeno y luego se inactivó con agua (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:1, v/v) para proporcionar 4-[[1-(4-ciclobutilfenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (50 mg, 11%). LCMS: (ES) m/z 480 [M+H].

Paso 2 1-(4-ciclobutilfenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, sal de TFA

[0513] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el método descrito en el **Ejemplo 2** utilizando terc-butilo 4-[[1-(4-Ciclobutilfenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (Paso 1, 50 mg, 0,10 mmol) como material de partida (52 mg). LCMS: (ES) m/z 380 [M+H].

Ejemplo 85: Intermedio 2-869a. 4-[1-[2-(Benciloxi)etilo]-1H-pirazol-4-ilo]ácido benzoico

[0514]



Paso 1. Etilo 4-(1H-pirazol-4-ilo)benzoato

[0515] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con etilo 4-bromobenzoato (2g, 8,73 mmol), 4-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-1H-pirazol (2g, 10,3 mmol), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (700 mg, 0,86 mmol), carbonato de potasio (26,3 mg, 0,19 mmol), 1,4-dioxano (200 ml) y agua (20 ml). La solución resultante se agitó durante 10 h a 100°C en un baño de aceite bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (200 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/petróleo (4:1, v/v) para proporcionar 4-(1H-pirazol-4-ilo)benzoato de etilo como un sólido amarillo (360 mg, 19%). LCMS: (ESI) m/z 217 [M+H].

Paso 2. Etilo 4-[1-[2-(benciloxi)etilo]-1H-pirazol-4-ilo]benzoato

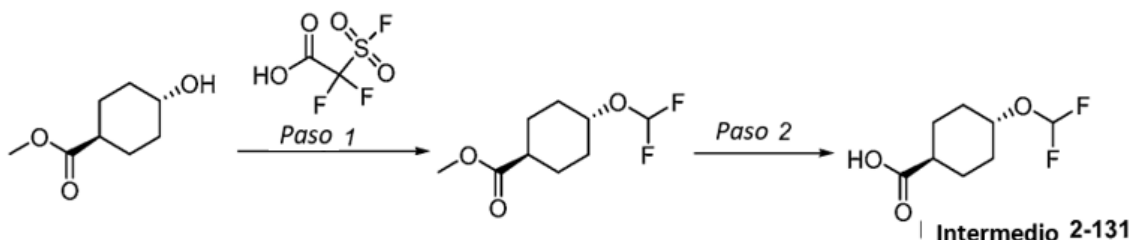
[0516] El compuesto del título preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 865**, Paso 1, utilizando etilo 4-(1H-pirazol-4-ilo)benzoato (Paso 1, 80 mg, 0,37 mmol) y [(2-bromoetoxi)metilo]benceno (240 mg, 1,12 mmol) como materiales de partida que se utilizaron en el siguiente paso sin purificación adicional (100 mg). LCMS: (ESI) m/z 351 [M+H].

Paso 3. 4-[1-[2-(benciloxi)etilo]-1H-pirazol-4-ilo]ácido benzoico

[0517] El compuesto del título tal como se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, paso 2, utilizando etilo 4-[1-[2-(benciloxi)etilo]-1H-pirazol-4-ilo]benzoato (Paso 2, 100 mg, 0,29 mmol) como material de partida LCMS: (ESI) m/z 323 [M+H].

Ejemplo 85a: Intermedio 2-131. trans-4-(difluorometoxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico

[0518]



Paso 1. Metilo (1r, 4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexano-1-carboxilato

[0519] Un matraz de fondo redondo de 50 ml de 3 cuellos y ajustado con un globo de nitrógeno, un fusionador de barra de agitación magnética y un termómetro se cargaron con metilo trans-4-hidroxyciclohexano-1-carboxilato (200 mg, 1,26 mmol), acetonitrilo (20 ml) y yoduro cuproso (239 mg, 1,25 mmol). A la reacción se le añadió 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)ácido acético (715 mg, 4,01 mmol) gota a gota con agitación a 65°C durante 15 min. La solución se agitó durante 1 h y se enfrió a 25°C. La reacción se interrumpió con agua (15 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (1:10-1: 5, v/v) para proporcionar el compuesto del título (200 mg). GCMS: m/z 208.

Paso 2. Trans-4-(difluorometoxi)ciclohexano-1-ácido carboxílico

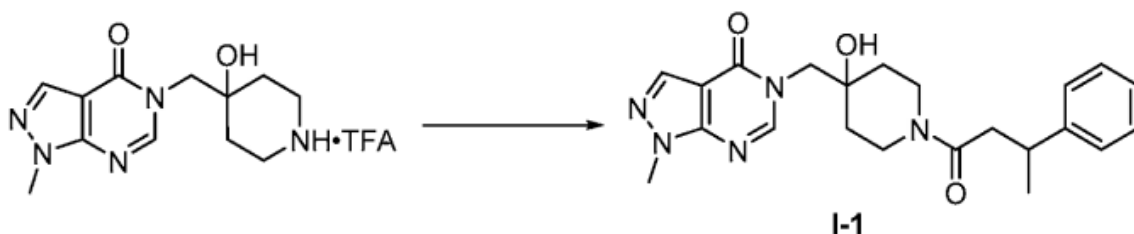
[0520] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10, Paso 2, utilizando metilo (1r, 4r)-4-(difluorometoxi)ciclohexano-1-carboxilato (100 mg, 0,48 mmol), (Intermedio 2-131, 40 mg, 43%). LCMS: (ESI) m/z 193 [M-1]. * Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μ M, 19 x 150 mm. Fase móvil A: ácido trifluoroacético acuoso (0,1%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 25% B a 45% B durante 7 min. Detector: 220 y 254 nm.

Métodos para la síntesis de compuestos de Fórmula (I)

Método A

Ejemplo 86: 5-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1)

[0521]

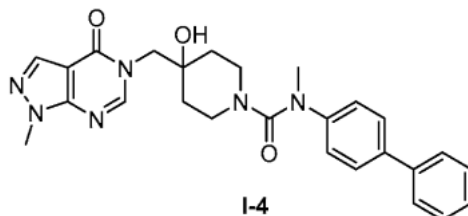


[0522] A una solución de 5-(metilo(4-hidroxipiperidina-4-ilo))-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona ácido trifluoroacético (Intermedio 2-2, se añadió 21 mg, 0,08 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,2 ml) 3-ácido fenilbutanoico (0,2 M en 1,2-dicloroetano, 0,480 mL, 0,096 mmol), DIPEA (0,070 mL, 0,4 mmol) y HATU (37 mg, 0,096 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 6) para proporcionar 5-((4-hidroxi-1-(3-fenilbutanoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1, 13 mg, 38%). LCMS (ESI) m/z 410,23 [M+H]

Método D

Ejemplo 87: *N*-([1,1'-bifenilo]-4-ilo)-4-hidroxi-*N*-metilo-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-4**)

[0523]

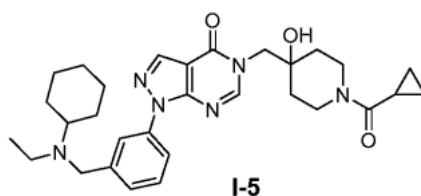


[0524] La solución de [1,1'-bifenilo]-4-ilo(metilo)cloruro carbámico (preparada mediante la adición de trifosgeno (3 mg, 11 μ mol) a una solución de *N*-metilo-[1,1'-bifenilo]-4-amina (5,5 mg, 30 μ mol) y DIPEA (11 mL, 60 μ mol) en 1,2-dicloroetano (200 μ l) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h y se usó sin purificación adicional) se añadió una suspensión de 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona, sal de ácido clorhídrico (**Intermedio 2-2a**, 9 mg, 30 μ mol) y DIPEA (11 μ l, 60 μ mol) en 1,4-dioxano (200 mL). La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y luego se repartió entre bicarbonato de sodio acuoso saturado y acetato de etilo. El acetato de etilo se separó y se combinó con un segundo extracto de acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron a presión reducida y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 6) para proporcionar *N*-([1,1'-bifenilo]-4-ilo)-4-hidroxi-*N*-metilo-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carboxamida (**I-4**, 6,5 mg, 46%) LCMS: (ESI) m/z 473,06 [M+H].

Método E

Ejemplo 88: 1-(3-((Ciclohexilo(etilo)amino)metilo)fenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona (**I-5**)

[0525]

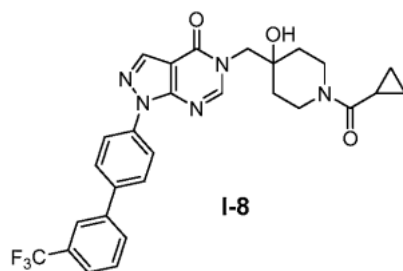


[0526] *N*-Etilciclohexanamina (0,2 M 1,4-dioxano, 180 μ L, 36 μ mol) se añadió a una suspensión de trifluoroborato de potasio (bromometilo) (7 mg, 36 μ mol) en 1,4-dioxano (162 μ L) y agua (18 μ L). La mezcla resultante se selló y se calentó a 80°C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La solución 0,2 M 1-(3-bromofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona (**intermedio 2-31**, en DMF, 150 μ L, 30 μ mol) y carbonato de cesio (1,0 M en metanol, 90 μ L, 90 μ mol) se añadieron y se burbujó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla resultante. Aducto de cloro (2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-*iso*-propilo-1,1'-bifenilo)[2-(2-aminoetilo)fenilo]paladio (II) metilo-*tert*-butiléter (0,01 M en 1,4-dioxano, 75 μ L, 0,75 μ mol) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera (500 μ L) y se extrajo con acetato de etilo (2x 500 μ L). Las capas orgánicas se combinaron, concentraron y purificaron por HPLC preparativa (Método 8) para proporcionar 1-(3-((ciclohexilo(etilo)amino)metilo)fenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxi piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona (**I-5**, 3,1 mg, 19%). LCMS: (ESI) m/z 533,56 [M+H].

Método H

Ejemplo 89: 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3'-(trifluorometilo)-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona (**I-8**)

[0527]

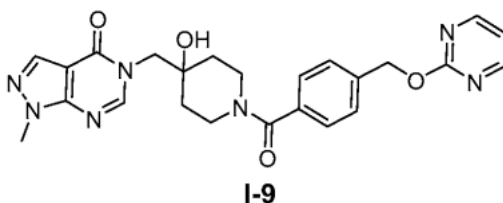


[0528] 1-(4-Bromofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-30**, 0,05 M en tolueno 1:1: DMF, 600 μ L, 30 μ mol), (3-(trifluorometilo)fenilo)ácido borónico (0,2 M en 1,4-dioxano, 270 μ L, 54 μ mol), carbonato de potasio (1,0 M acuoso, 90 μ L, 90 μ mol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II), complejo con diclorometano (0,02 M en 1,2-dicloroetano, 150 μ L, 3 μ mol) se combinaron y calentaron a 80°C bajo nitrógeno durante 14 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (500 μ L) e hidróxido de sodio (1,0 M acuoso, 400 μ L). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (500 μ L). Las fases orgánicas combinadas se concentraron y purificaron por HPLC preparativa (Método 6) para dar 5-((1-(ciclopropano carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(3'-(trifluorometilo)-[1,1'-bifenilo]-4-ilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-8**, 3,2 mg, 20%). LCMS: (ESI) m/z 538,37 [M+H].

Método I

Ejemplo 90: 5-((4-Hidroxi-1-(4-((pirimidina-2-iloxi)metilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-9**)

[0529]

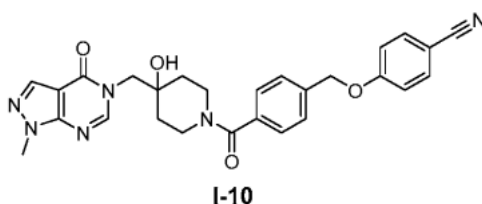


[0530] En un vial de 20 ml se añadió 5-((4-hidroxi-1-(4-(hidroximetilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-7**, 0,030 g, 0,075 mmol) e hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 6 mg, 0,151 mmol) en porciones a 0°C en DMF (0,503 mL). La reacción se agitó durante 5 minutos y luego se añadió 2-cloropirimidina (0,09 g, 0,075 mmol) para dar una suspensión marrón. La reacción se agitó a 23°C durante 16 h. El DMF se eliminó a presión reducida y el material bruto se purificó por cromatografía en columna (Biotage, columna de 25 g, eluyendo con gradiente de metanol/diclorometano al 0-10%) para proporcionar 5-((4-hidroxi-1-(4-((pirimidina-2-iloxi)metilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-9**, 8,2 mg, 23%). LCMS: (ESI) m/z 476,19 [M+H].

Método J

Ejemplo 91: 4-((4-(4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo)encilo)oxi)benzonitrilo (**I-10**)

[0531]



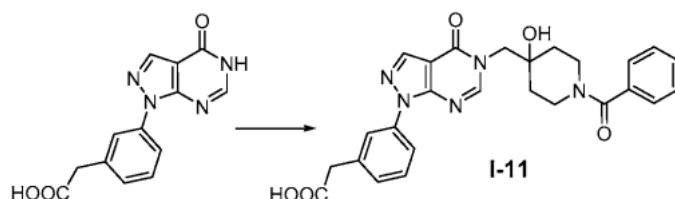
[0532] En un vial de 20 ml se añadió 5-((4-hidroxi-1-(4-(hidroximetilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-7**, 30 mg, 0,075 mmol), 4-hidroxibenzonitrilo (9,89 mg, 0,083 mmol) y una solución de trifenilfosfina (0,022 g, 0,083 mmol) en tetrahidrofurano (0,503 mL). Se añadió

azodicarboxilato de diisopropilo (0,016 ml, 0,083 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h a 23°C. La solución se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 1) para proporcionar 4-((4-(4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo)bencilo)oxi)benzonitrilo (**I-10**, 3,4 mg, 9%). LCMS: (ESI) m/z 499,23 [M+H].

Método K

Ejemplo 92: 2-(3-(5-((1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)ácido acético (**I-11**)

[0533]

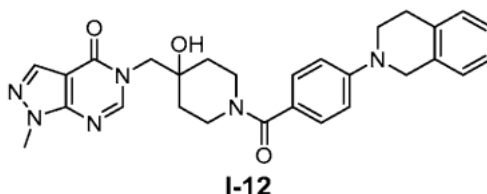


[0534] 2-(3-(4-Oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)ácido acético (preparado con un procedimiento similar contorno en el procedimiento usado para el intermedio 2-28 utilizando 2-(3-aminofenilo)acetato como material de partida seguido del procedimiento descrito en el Ejemplo 21 utilizando acetato de metilo 2-(3-hidrazinilfenilo) como material de partida que condujo a la hidrólisis in situ del éster metílico (180 mg, 0,67 mmol), carbonato de cesio (652 mg, 2,00 mmol), DMF (10 ml) y 6-benzoilo-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano (**Intermedio 2-36**, 174 mg, 0,80 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con imán barra agitadora, fusionador y termómetro. La solución resultante se agitó durante 3 h a 100°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (20 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (5 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para dar 2-(3-(5-((1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)ácido acético (**I-11**, 34 mg, 10%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,29-8,28 (m, 1H), 8,28-8,20 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,85-7,83 (m, 1H), 7,47-7,34 (m, 7H), 4,36-4,34 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 3,57-3,30 (m, 5H), 1,81-1,67 (m, 3H), 1,45-1,42 (m, 1H). LCMS: (ESI) m/z 488,39 [M+H]. * Columna: Columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 µm, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 3% B a 10% B durante 8 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método L

Ejemplo 93: 5-((1-(4-(3,4-Dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-12**)

[0535]

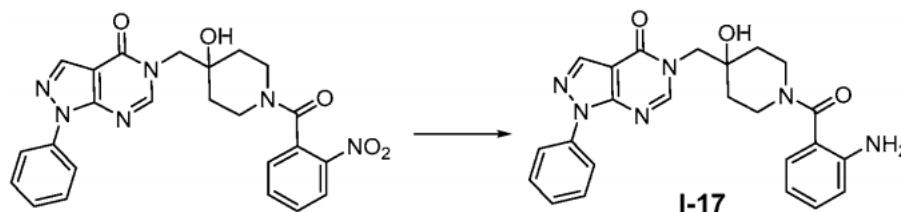


[0536] 5-((1-(4-(3,4-Dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**Intermedio 2-3**, solución 0,2 M en DMF, 150 µL, 30 µmol), 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (solución 0,2 M en 1,4-dioxano, 300 µL, 60 µmol) y carbonato de cesio (39 mg, 120 µmol) se combinaron en un vial de reacción de 2 ml que luego se combinó purgado con nitrógeno. En un recipiente separado, se combinó BINAP (0,05 M de 1,4-dioxano, 4 ml) con acetato de paladio (II) (0,1 M de 1,4-dioxano, 1,33 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 minutos. La suspensión de catalizador preformada (120 µl) se añadió al vial de reacción. El vial se selló y se calentó a 100°C durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (500 µl) y salmuera (500 µl). La capa orgánica se eliminó y se concentró. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa (Método 3) para proporcionar 5-((1-(4-(3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-ilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-12**, 2 mg, 15%). LCMS: (ESI) m/z 499,17 [M+H].

Método R

Ejemplo 94: 5-((1-(2-aminobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-17)

[0537]

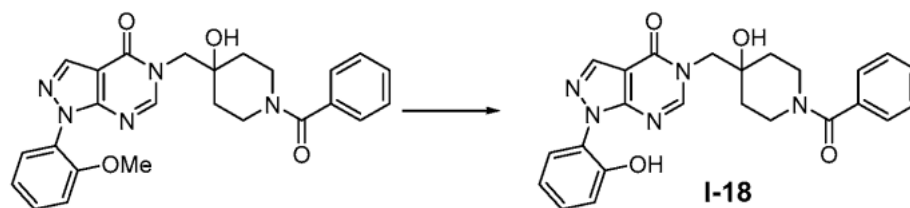


[0538] 5-((4-Hidroxi-1-(2-nitrobenzoílo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, utilizando 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-18**) y ácido 2-nitrobenzoico como materiales de partida), (100 mg, 0,21 mmol), se añadieron paladio sobre carbono (10% en peso, 18 mg) y metanol (20 ml) a un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con un globo de hidrógeno y una barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se concentró al vacío y el producto bruto se purificó por HPLC preparativa * para dar 5-((1-(2-aminobenzoílo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-17**, 11 mg, 11%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,05 (d, 2H), 7,58 (t, 2H), 7,42 (t, 1H), 7,10- 7,04 (m, 1H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,55 (t, 1H), 5,12 (br s, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,32-3,15 (m, 4H), 1,66-1,40 (m, 4H) ppm. LCMS: (ESI) *m/z* 445,10 [M+H]. * Columna: columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 μM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,5%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 30% B a 70% B durante 10 min. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Detector: 254 nm.

Método S

Ejemplo 95: 5-((1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2-hidroxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-18)

[0539]

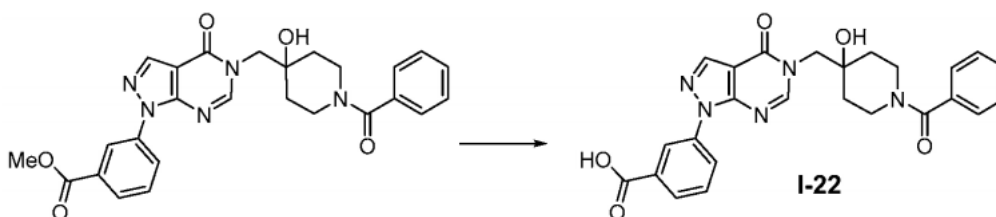


[0540] 5-((1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2-metoxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirrazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona y diclorometano (10 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro. Esto fue seguido por la adición de tribromuro de boro (0,22 mL, 2,00 equiv.) A 5°C. La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de metanol y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (30:1 v/v). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa * para dar 5-((1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(2-hidroxifenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-18**, 9 mg, 9%). LCMS: (ESI) *m/z* 446,12. * Columna: Waters XSelect CSH C18 OBD Prep Column, 130Å, 5 μM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 5% B a 49% B durante 7 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método W

Ejemplo 96: 3-(5-((1-benzoílo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina 1-ilo)ácido benzoico (I-22)

[0541]

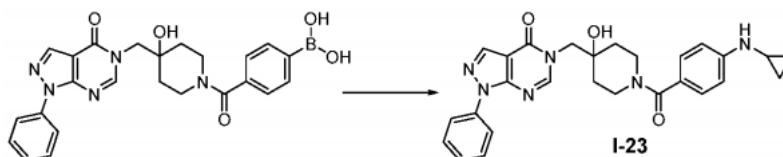


[0542] Metilo 3-(5-((1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzoato (preparado de acuerdo con el esquema del procedimiento en el Método A utilizando 3-(5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzoato sal de ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-20**) y ácido benzoico (60 mg, 0,12 mmol), hidróxido de litio (6 mg, 0,26 mmol), agua (5 ml) y tetrahidrofurano (10 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. La solución se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El valor de pH de la solución se ajustó a 2 con ácido clorhídrico (6,0 M de agua) y luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre anhídrido sodio sulfato, filtrado y concentrado al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para dar 3-(5-((1-benzoilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidro-1H-pirazolo[3,4-d]ácido pirimidina-1-ilo)ácido benzoico (**I-22**, 26 mg, 17%). ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,51-7,35 (m, 6H), 4,88 (s, 1H), 4,34-4,30 (m, 1H), 4,12-4,06 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 2H), 1,91-1,52 (m, 3H), 1,50-1,32 (m, 1H) ppm. LCMS: (ESI) *m/z* 474,22 [M+H]. * Columna: columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso 10 mM/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 10% B a 75% B durante 10 min. Velocidad de flujo: 25 ml/min. Detector: 220 y 254 nm.

Método X

Ejemplo 97: 5-((1-(4-(Ciclopropilamino)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-23**)

[0543]

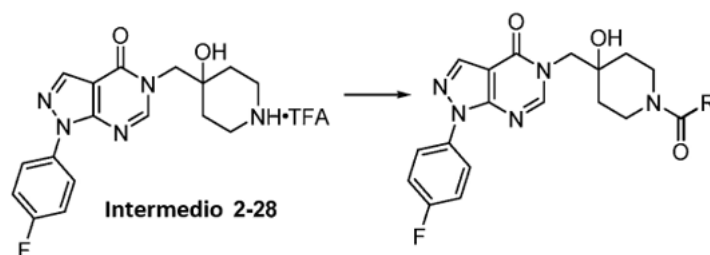


[0544] (4-(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (Intermedio **2-18**) y 4-(dihidroxiboranil)ácido benzoico como materiales de partida) (250 mg, 0,53 mmol), ciclopropilamina (60 mg, 1,05 mmol), acetato de cobre (II) (240 mg, 0,53 mmol), piridina (125 mg, 1,58 mmol), diclorometano (30 ml) y tamices moleculares de 4Å (200 mg) un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó primero mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano/metanol (20:1 v/v) y luego se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa * para dar 5-((1-(4-(ciclopropilamino)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (**I-23**, 11 mg, 4%). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 8,27 (s, 1H), 8,07-7,93 (m, 3H), 7,64-7,26 (m, 5H), 6,75-6,73 (m, 2H), 4,23-3,98 (m, 3H), 3,48-3,08 (m, 3H), 2,55-2,31 (m, 1H), 2,08-1,40 (m, 4H), 0,90-0,65 (m, 2H), 0,65-0,40 (m, 2H) ppm. LCMS: (ESI) *m/z* 485,22 [M+H]. * Columna: columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso al 0,1%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 25% B a 46% B durante 8 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método B

Ejemplo 98:

[0545]

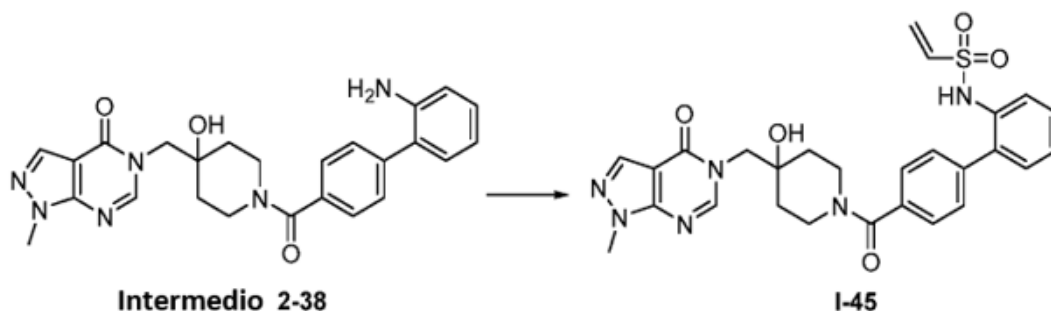


[0546] 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona sal de ácido trifluoroacético (Intermedio **2-28**, 130 mg, 0,28 mmol), diclorometano (150 ml) y trietilamina (152 mg, Se añadieron 1,50 mmol) a un matraz de fondo redondo de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética. El carbamoilo relevante o cloruro de ácido (0,87 mmol) se añadió gota a gota a 0°C. La solución resultante se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y luego se inactivó mediante la adición de agua (20 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto bruto se purificó por HPLC preparativa con las siguientes condiciones: Columna: columna de preparación Waters SunFire C18 OBD, 100 Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Detector: 220 y 254 nm.

Método C

Ejemplo 99: *N*-(4'-(4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo)-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)etenosulfonamida (**I-45**)

[0547]

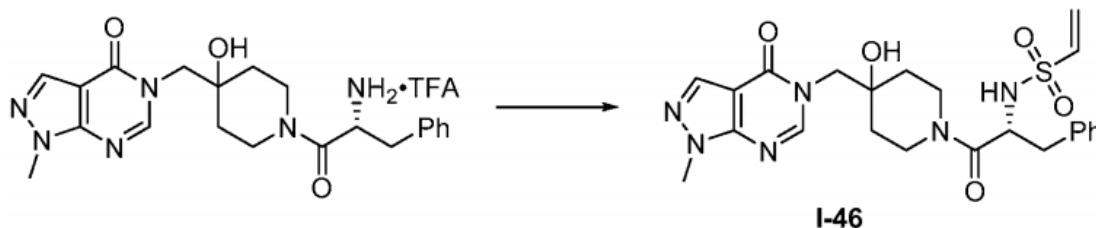


[0548] 5-((1-(2'-amino-[1,1'-bifenilo]-4-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona (Intermedio **2-38**, 40 mg, 0,090 mmol), diclorometano (10 ml) y trietilamina (30,7 mg, 0,30 mmol) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de 2-cloroetano-1-sulfonilo (17 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a 0°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para proporcionar *N*-(4'-(4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo)-[1,1'-bifenilo]-2-ilo)etenosulfonamida (**I-45**, 11 mg, 23%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,56-7,46 (m, 5H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,57-6,51 (m, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,87 (d, 1H), 4,42-4,38 (m, 1H), 4,22-4,12 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,72-3,69 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,46-3,32 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 3H), 1,50-1,47 (m, 1H) ppm. LCMS: (ESI) *m/z* 549,11 [M+H]. * Columna: columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso 10 mM/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 16% B a 42% B durante 7 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método F

Ejemplo 100: *(R)*-*N*-(1-(4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo)-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilo)etenosulfonamida (**I-46**)

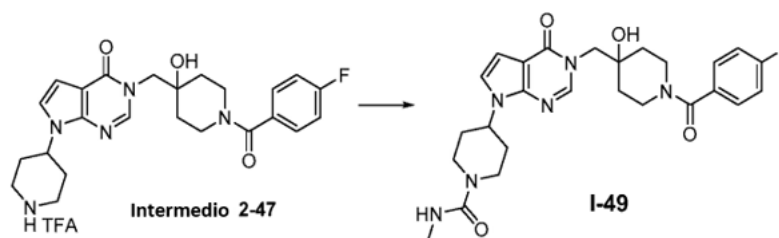
[0549]



[0550] 5-((1-(*D*-fenilalanilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona ácido trifluoroacético (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 20**, usando TFA que HCl en el Paso 2, utilizando 2*S*)-2-bencilo-3-[[(*tert*-butoxi)carbonilo]amino]ácido propanoico y 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-metilo-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4(5*H*)-ona sal de ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-2**) como materiales de partida (200 mg, 0,49 mmol), se añadieron diclorometano (20 ml) y trietilamina (197 mg, 1,95 mmol) a un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro. Se añadió una solución de cloruro de 2-cloroetano-1-sulfonilo (86 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para proporcionar (*R*)-*N*-(1-(4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1,4-dihidro-5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-ilo)-1-oxo-3-fenilpropano-2-ilo)etenosulfonamida (**I-46**, 28 mg, 11%). LCMS: (ESI) *m/z* 501,09 [M+H]. * Columna: Waters SunFire C18 OBD Prep Column, 100Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 15% B a 60% B durante 8 min y luego 100% B durante 4 min. Detector: 220 y 254 nm.

Ejemplo 101: 4-(3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-ilo)-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida (**I-49**)

[0551]

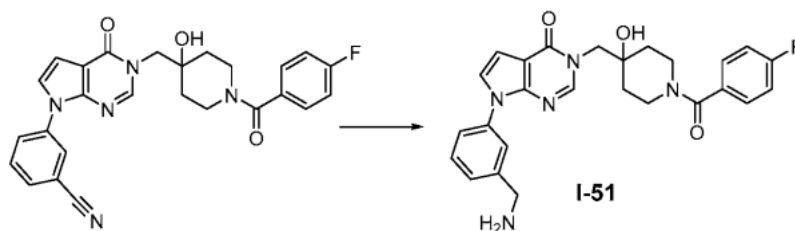


[0552] 3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-7-(piperidina-4-ilo)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-4-ona sal del ácido trifluoroacético (**Intermedio 2-47**, 100 mg, 0,18 mmol), trietilamina (36 mg, 0,36 mmol) y diclorometano (20 ml) se añadieron a un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una entrada de nitrógeno y una barra de agitación magnética. Luego se añadió gota a gota una solución de cloruro de metilcarbámico (20 mg, 0,21 mmol) en diclorometano (5 ml) con agitación a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió luego mediante la adición de agua (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para proporcionar 4-(3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-7-ilo)-*N*-metilpiperidina-1-carboxamida (**I-49**, 35 mg, 39%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,10 (s, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 3H), 6,51-6,48 (m, 2H), 6,05 (br s, 1H), 5,03-4,91 (m, 1H), 4,65-4,62 (m, 1H), 4,13-4,10 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 3,54-3,36 (m, 2H), 2,91-2,80 (m, 2H), 2,59 (d, 3H), 1,94-1,29 (m, 8H). LCMS: (ESI) *m/z* 511,36 [M+H]. * Columna: columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 µM, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 20% B a 52% B durante 18 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método G

Ejemplo 102: 7-(3-(Aminometilo)fenilo)-3-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-3,7-dihidro-4*H*-pirrolo[2,3-*d*]pirimidina-4-ona (**I-51**)

[0553]

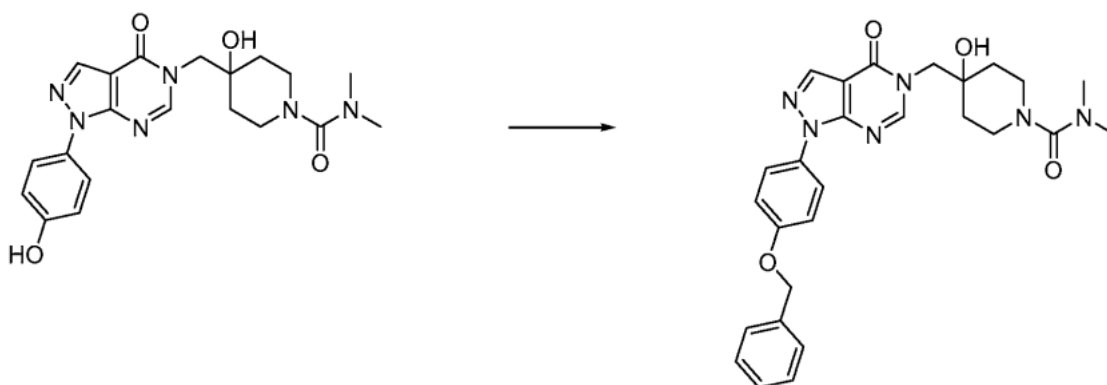


[0554] 3-(3-((1-(4-Fluorobenzoyl)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-3,4-dihidro-7H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-7-ilo)benzonitrilo (120 mg, 0,25 mmol), se añadieron paladio sobre carbono (10% en peso, 10 mg), níquel Raney (10 mg), hidróxido de litio (10 mg, 0,42 mmol) y metanol (10 ml) a un reactor de tanque de presión de 25 ml (5 atm) instalado con una barra de agitación magnética. La mezcla se colocó bajo una atmósfera de hidrógeno y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para dar 7-(3-(aminometil)fenilo)-3-((1-(4-fluorobenzoyl)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-3,7-dihidro-4H-pirrólo[2,3-d]pirimidina-4-ona (**I-51**, 26 mg, 21%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,13 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,48-7,44 (m, 4H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,30-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,52-3,37 (m, 2H), 3,32-3,01 (m, 2H), 1,74-1,23 (m, 4H) ppm. LCMS: (ESI) *m/z* 476,30 [M+H]. * Columna: Columna de preparación Waters XBridge BEH Shield RP18 OBD, 130 Å, 5 µm, 19 mm x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso 10 mM/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 7% B a 35% B durante 10 min. Velocidad de flujo: 25 ml/min. Detector: 220 y 254 nm.

Método O

Ejemplo 103: 4-({1-[4-(Benciloxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (I-474**)**

[0555]

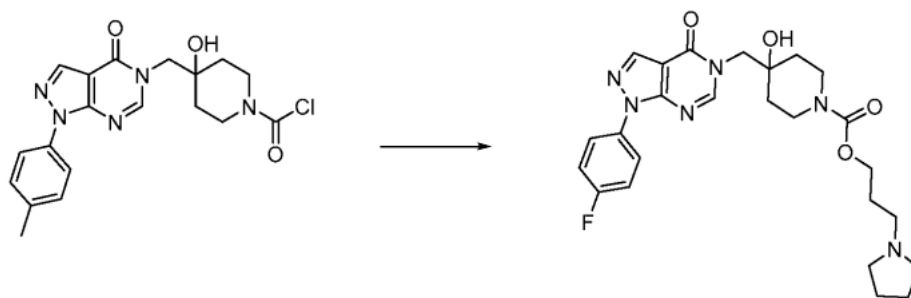


[0556] 4-Hidroxi-4-((1-(4-hidroxifenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirázolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (0,1 M en DMF, 300 µL, 30 µmol) se combinó con bromuro de bencilo (0,2 M DMF, 225 µL, 45 µmol, 1,5 equivalentes) sobre carbonato de potasio sólido (21 mg, 150 µmol, 5 equivalentes). La mezcla se agitó a 50°C durante 18 h. Los volátiles se eliminaron bajo una corriente de nitrógeno, y los sólidos se repartieron entre acetato de etilo (1,0 ml) y agua (0,5 ml). La capa orgánica se eliminó, se concentró y se purificó por HPLC preparativa activada por masa (Método 4) para proporcionar 4-({1-[4-(benciloxi)fenilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirázolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo}metilo)-4-hidroxi-N,N-dimetilpiperidina-1-carboxamida (5,5 mg, 37%). LCMS: (ESI) *m/z* 503,34 [M+H]

Método P

Ejemplo 104: 3-(Pirrolidina-1-ilo)propilo 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirázolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (I-486**)**

[0557]

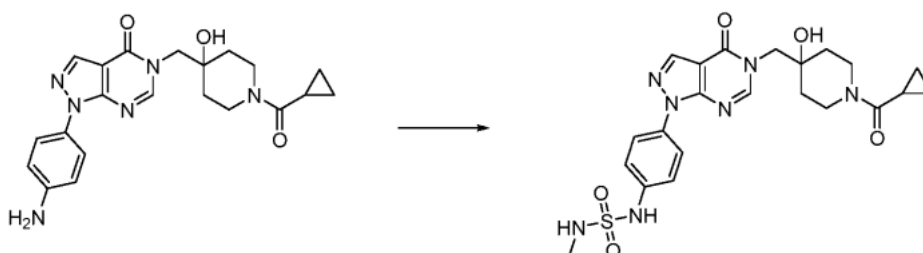


[0558] Se cargó un vial de reacción de 2 ml con 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-cloruro de carbonilo (0,2M DMF, 150 μ L, 30 μ mol), *N,N*-diisopropiletilamina (26 μ L, 150 μ mol) y 2-(pirrolidina-1-ilo)etanol (DMF 0,2 M, 225 μ L, 45 μ mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12-18 h. La solución resultante se concentró y el residuo bruto se diluyó con salmuera (500 μ l) y se extrajo con acetato de etilo/metanol 3:1 (2x 500 μ l). Las capas orgánicas se depositaron en un cartucho de intercambio catiónico de ácido tosico (500 mg) para extracción en fase sólida. La fase sólida se lavó con 3 ml de acetato de etilo/metanol 3:1 (3 ml), y el producto se liberó con amoníaco 2 M en metanol (3 ml). El eluyente metanólico se recogió, se concentró y se purificó por HPLC preparativa activada por masa (Método 6) para producir 3-(pirrolidina-1-ilo)propilo 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1,4-dihidro-5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carboxilato (3,9 mg, 26%). LCMS: (ESI) m/z 499,24 [M+H]

Método Q

Ejemplo 105: 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(metilsulfamoil)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-504)

[0559]

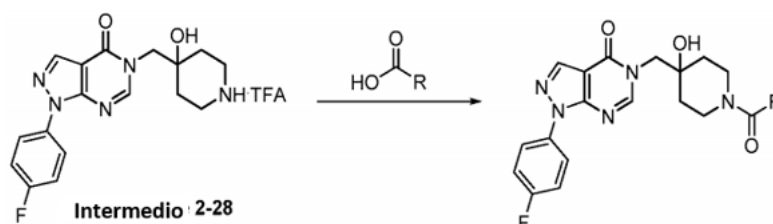


[0560] En un vial de 2 ml se cargó 1-(4-aminofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (9,8 mg, 24 μ mol), DMF (150 μ L), *N,N*-diisopropiletilamina (21 μ L, 120 μ mol) y cloruro de metilsulfamoilo (6 μ L, 72 μ mol). El vial se selló y se calentó a 50°C durante 2 h. Se añadió cloruro de metilsulfamoilo adicional (6 μ L, 72 μ mol), y el contenido del vial se calentó a 50°C durante la noche. La reacción se enfrió, se inactivó con metanol (100 μ l) y se concentró. El material bruto se purificó por HPLC preparativa activada por masa (Método 6) para producir 5-[(1-ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-{4-[(metilsulfamoil)amino]fenilo}-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (singleton g, 1,0 mg, 8%). LCMS: (ESI) m/z 502,23 [M+H].

Método T

Ejemplo 106:

[0561]



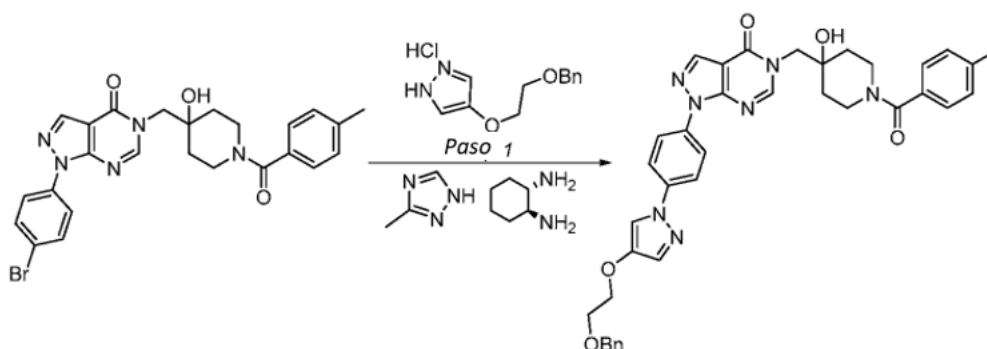
[0562] Se cargó un matraz de fondo redondo de 100 ml con sal TFA de 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-

ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (1 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (1,60 mmol), diclorometano (10 ml), *N*-(3-dimetilaminopropilo)-*N'*-clorhidrato de etilcarbodiimida (1,3 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (1,3 mmol) y los ácidos (1,2 mmol). La solución resultante se agitó durante 4 h a 23°C. La mezcla se inactivó luego mediante la adición de agua (10 ml). La solución resultante se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por preTLC eluyendo con diclorometano/metanol 20/1-5/1 (20:1 v/v) para dar el producto deseado como un sólido blanco o amarillo.

Método U

Ejemplo 107: 1-(4-[4-[2-(benciloxi)etoxi]-1H-pirazol-1-ilo]fenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(4-metilfenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0563]

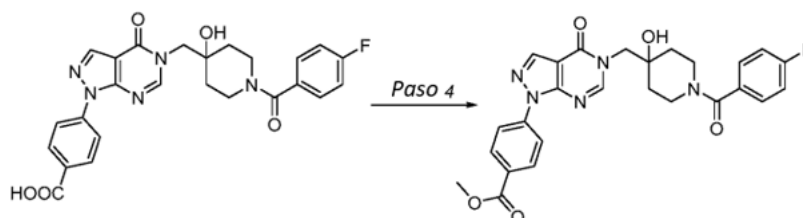


[0564] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml equipado con nitrógeno la entrada, la barra de agitación magnética, el fusionador y el termómetro se cargaron con 1-(4-bromofenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(4-metilfenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (130 mg, 0,25 mmol), yoduro cuproso (2,5 mg, 0,01 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), carbonato de potasio (75,4 mg, 0,54 mmol), clorhidrato de 4-[2-(benciloxi)etoxi]-1H-pirazol (76 mg, 0,30 mmol) y (1R,2R)-1-N,2-N-dimetilciclohexano-1,2-diamina (7,4 mg, 0,05 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110°C en un baño de aceite bajo nitrógeno. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con cloruro de amonio saturado (10 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas se combinaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por placa de TLC preparatoria eluyendo con diclorometano/acetato de etilo (1:1 v/v) para dar 1-(4-[4-[2-(benciloxi)etoxi]-1H-pirazol-1-ilo]fenilo)-5-[(4-hidroxi-1-[(4-metilfenilo)carbonilo]piperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (50 mg, 30%) como un sólido amarillo. LCMS: (ESI) *m/z* 660 [M+H].

Método V

Ejemplo 108: Metilo-4-(5-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benzoato

[0565]



Paso 4. Metilo 4-(5-[(1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benzoato

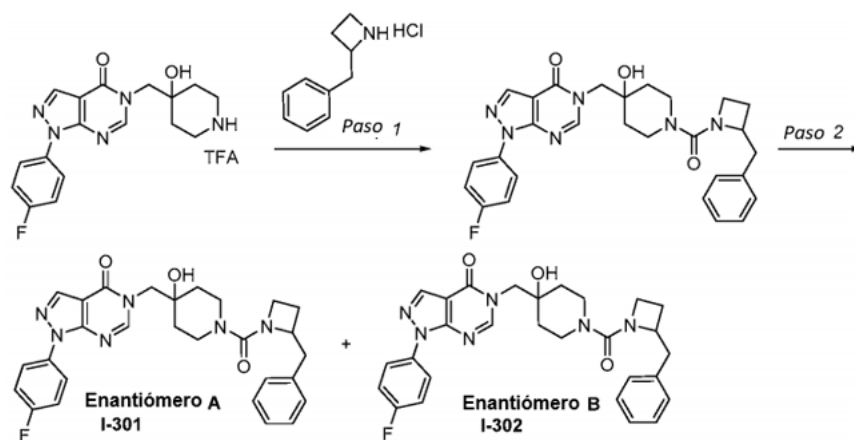
[0566] Un matraz de fondo redondo de 25 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 4-[5-[(1-(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo]-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]ácido benzoico ((preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 40x utilizando 6-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-1-oxo-6-azaspiro[2,5]octano y 4-(4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)ácido

benzoico como materiales de partida) (49,1 mg, 0,10 mmol), carbonato de cesio (65,2 mg, 0,20 mmol) y N,N-dimetilformamida (5 ml) seguido de yodometano (28,4 mg, 0,20 mmol) añadidos gota a gota. La solución resultante se agitó durante 2 h a 25°C y se inactivó con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se lavó con agua (5 ml) y se secó en un horno para proporcionar metilo-4-(5-((1-(4-fluorobenzilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)benzoato (46,5 mg, 92%). LCMS: (ESI) m/z 506 [M+H].

Método Y

Ejemplo 109: 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (enantiómero A - I-301) y 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (enantiómero B - I-302)

[0567] Paso 1. 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona



[0568] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro se cargó con carbonato de diclorometilo (148 mg, 0,50 mmol), diclorometano (50 ml), clorhidrato de 2-bencilacetidina (183 mg, 1,24 mmol). A la reacción se le añadió N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 2,99 mmol) gota a gota a 0°C. La solución resultante se agitó durante 2 h a 0°C antes de añadir la sal de TFA de 1-(4-fluorofenilo)-5-[(4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (343 mg, 1,00 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (387 mg, 2,99 mmol) en diclorometano (50 ml) gota a gota a 0°C. Después de la adición, la solución se agitó durante 3 h a 0°C y se diluyó con agua (30 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria * para dar 5-[(1-[(2-bencilacetidina-1-ilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-(4-fluorofenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona como un sólido blanco (200 mg, 39%). LCMS: (ESI) m/z 517 [M+H]. * Columna: Xbridge Prep C₁₈ OBD, 19 x 150 mm, 5 µm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 48% B a 53% B durante 8 min. Detector: 220 y 254 nm.

Paso 2. 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

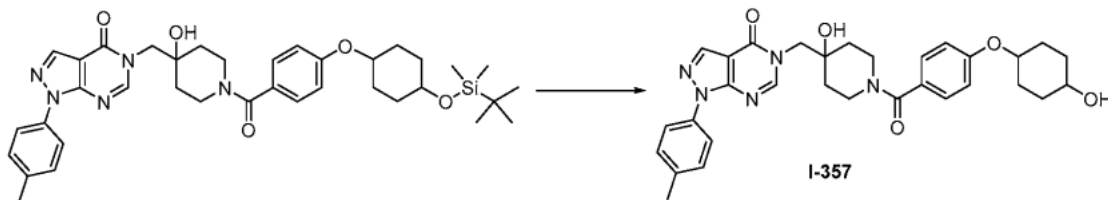
[0569] Los enantiómeros se separaron por SFC * para dar 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero A (I-301) (29,5 mg, 15%, estereoquímica sin confirmar). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,62 (m, 4H), 1,76-1,95 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,65-2,83 (m, 1H), 2,89-3,17 (m, 3H), 3,41-3,69 (m, 3H), 3,79-3,93 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,32-4,59 (m, 1H), 4,90 (brs, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,5Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS: (ESI) m/z 517 [M+H] y 5-((1-(2-bencilacetidina-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero B (I-302) (29,5 mg, 15%, estereoquímica sin confirmar). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1,30-1,62 (m, 4H), 1,76-1,95 (m, 1H), 1,98-2,15 (m, 1H), 2,69-2,79 (m, 1H), 2,91-3,13 (m, 3H), 3,41-3,65 (m, 3H), 3,82-3,91 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 4,32-4,59 (m, 1H), 4,90 (brs, 1H), 7,17-7,22 (m, 3H), 7,29 (t, J = 7,2Hz, 2H), 7,40-7,46 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS: (ESI) m/z 517 [M+H]. * Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 µm. Fase móvil A: metanol/Fase móvil B: diclorometano. Velocidad de flujo: 17 ml/min. Gradiente: 10% B a 100% B durante 11 min. Detector: 254 y 220 nm. RT₁: 7,93 min; RT₂: 9,40 min.

Método Z

Ejemplo 110: 5-((4-hidroxi-1-(4-(4-hidroxiciclohexilo)benzoílo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-

pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (1 a 1141)

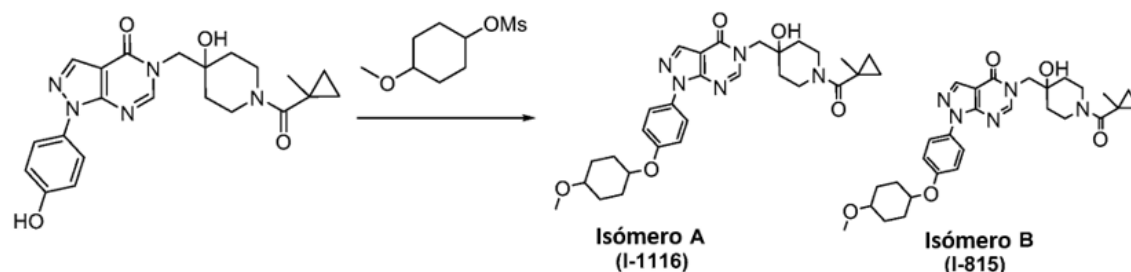
[0570]



[0571] Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 5-(1-(4-(4-(*tert*-butildimetilsililo)ciclohexilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (preparado por el Paso 1: procedimiento descrito en el Método A utilizando 5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona y ácido 4-hidroxibenzoico. Paso 2: Procedimiento descrito en Experimento 172 que utiliza 4-[(*tert*butildimetilsililo)oxi]ciclohexano-1-ol) (50 mg, 0,07 mmol), tetrahidrofurano (5 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 M, 1,5 ml). La solución resultante se agitó durante 5 h a 40°C en un baño de aceite. Al enfriar a 23°C, la reacción se interrumpió con agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para proporcionar 5-((4-hidroxi-1-(4-(4-hidroxiciclohexilo)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-p-tolilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (2,4 mg, 6%) como un sólido blanquecino. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,45 (m, 5H), 1,57-1,64 (m, 5H), 1,81-1,85 (m, 2H), 1,99-2,01 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 3,16-3,31 (m, 2H), 3,50-3,62 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 4,36-4,60 (m, 2H), 4,98 (brs, 1H), 6,95-6,98 (m, 2H), 7,31-7,33 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,34 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 558 [M+H]. * Columna: X Bridge RP, 19 x 150 mm, 5 μM. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso (10 mM)/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 15% B a 71% B durante 7 min. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Detector: 254 y 220 nm.

Método AA Ejemplo 111: 5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero A e isómero B

[0572]



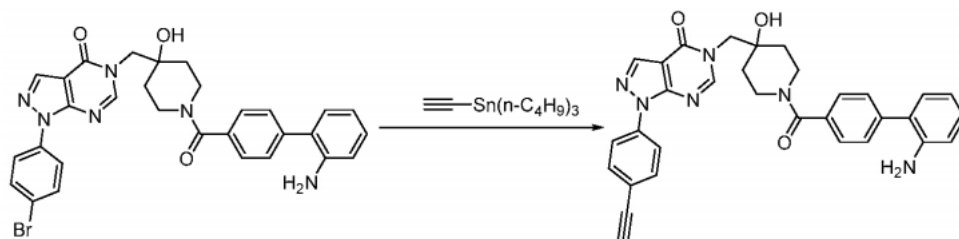
[0573] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 5-((4-hidroxi-1-((1-metilciclopropilo)carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (51 mg, 0,12 mmol), 4-metoxiciclohexilo metanosulfonato[#] (25 mg, 0,12 mmol), carbonato de potasio (34 mg, 0,25 mmol) y N,N-dimetilformamida (10 ml). La solución resultante se agitó durante 24 h a 80°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria * para dar la mezcla racémica (15 mg, 23%). LCMS: (ESI) *m/z* 536 [M+H]. * Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μM, 19 x 150 mm. Fase móvil A: hidróxido de amonio acuoso (0,05%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 25% B a 55% B en 7min. Detector: 220 y 254 nm. La mezcla (15 mg) se separó por HPLC quiral ** para dar 5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero A (2,1 mg, 3%). ¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD) δ 0,56-0,64 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,25-1,28 (s, 4H), 1,48-1,58 (m, 2H), 1,60-1,96 (m, 10H), 3,27-3,36 (m, 4H), 4,05-4,16 (m, 4H), 4,42-4,75 (m, 2H), 7,06 (d, *J* = 9,0Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,0Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 536 [M+H], y 5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-((4-metoxiciclohexilo)oxi)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, isómero B (2,1 mg, 3%). ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 0,56-0,63 (m, 2H), 0,85-0,89 (m, 2H), 1,26-1,28 (m, 4H), 1,38-1,72 (m, 8H), 2,01-2,15 (m, 4H), 3,05-3,35 (m, 4H), 4,07-4,47 (m, 4H), 4,36-4,43 (m, 1H), 4,52-4,56 (m, 1H), 7,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,83 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,26 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 536 [M+H]. ** Columna: Columna Chiralpak IC, 5 μM, 2 x 25 cm. Fase móvil: metanol (dietilamina al 0,1%). Velocidad de flujo: 18 ml/min durante 24 min. Detector: 254 y 220 nm. RT₁:16,2 min; RT₂:20,5 min. # Se puede usar un método similar para la alquilación donde el material de partida es un epóxido

como 1,5-dioxaspiro[2,3]hexano y 5-(difenilmetilo)-1-oxo-5-azaspiro[2,3]hexano (preparado fácilmente a partir del correspondiente cetona y yoduro de trimetilsulfoxonio)

Método AB

Ejemplo 112. 5-((1-(2'-aminobifenilcarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-etinilfenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0574]

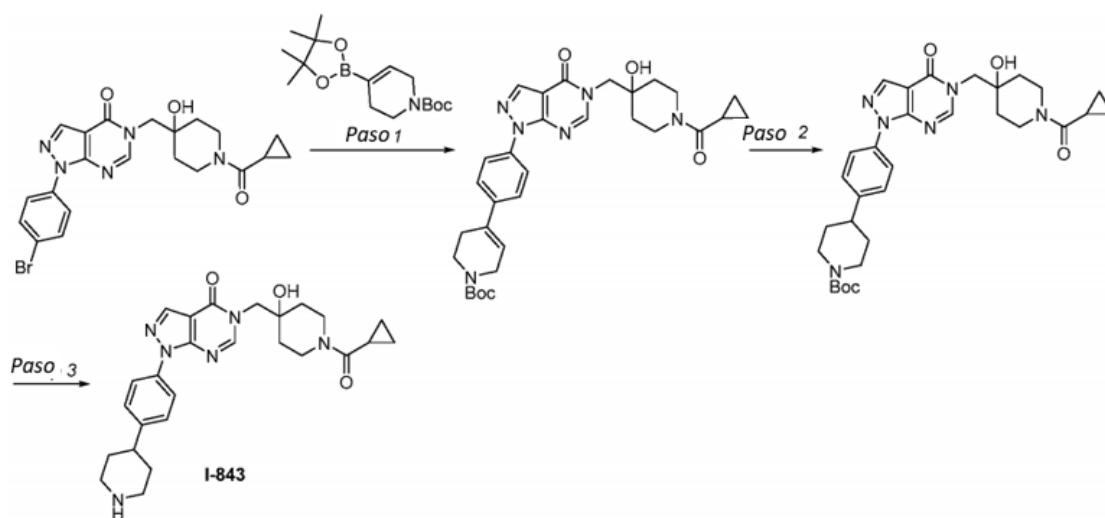


[0575] Un tubo de microondas de 5 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-((1-(2'-aminobifenilcarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-bromofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el Método A, utilizando 1-(4-bromofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona y 4-(2-aminofenilo)ácido benzoico como materiales de partida) (100 mg, 0,17 mmol), dioxano (2ml), tributilo(etinilo)estannano (64,5 mg, 0,20 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)diclorometano de dicloruro (12,4 mg, 0,02 mmol) y 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-*i*-propilo-1,1'-bifenilo (16,2 mg, 0,03 mmol). La solución resultante se irradió con un microondas durante 1 h a 160°C. Después de enfriarse a 25°C, la mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo (7:1, v/v) para proporcionar 5-((1-(2'-aminobifenilcarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-etinilfenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona como un aceite amarillo (40 mg, 44%). LCMS: (ESI) m/z 545 [M+H].

Método M

Ejemplo 113: 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(piperidina-4-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (1-843)

[0576]



Paso 1. Terc-butilo 4-(4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato

[0577] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 1-(4-bromofenilo)-5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (500 mg, 1,06 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (76 mg, 0,10 mmol), 1,4-

dioxano (20 ml), agua (2ml), carbonato de potasio (440 mg, 3,18 mmol) y 1-terc-butilo-6-(tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)-3,4,7,8-tetrahidro-2H-1-3,3-oxazocina-2-ona (393 mg, 1,27 mmol). La solución se agitó durante 8 h a 100°C y se enfrió a 25°C. La solución resultante se diluyó con agua (30 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con diclorometano/metanol (50:1, v/v) para proporcionar 4-(4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato como un aceite amarillo (0,45 g, 65%) LCMS: (ESI) m/z 575 [M+H].

Paso 2. Terc-butilo 4-(4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)piperidina-1-carboxilato

[0578] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con un globo de hidrógeno y una barra de agitación magnética se cargó con terc-butilo 4-(4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato (Paso 1, 400 mg, 0,69 mmol), paladio sobre carbono (0,1 g, 10%) y N,N-dimetilformamida (20 ml). La solución se agitó durante 3 h a 25°C bajo hidrógeno. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar terc-butilo 4-(4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)piperidina-1-carboxilato (0,37 g). LCMS: (ESI) m/z 577 [M+H].

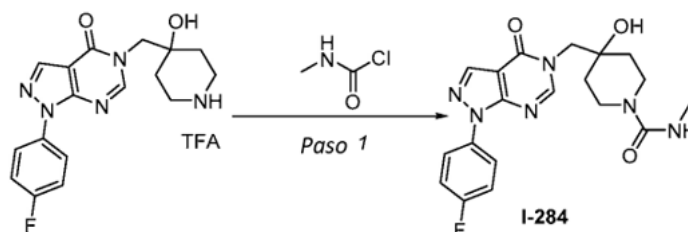
Paso 3. 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(piperidina-4-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0579] El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 utilizando terc-butilo 4-(4-(5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-4-oxo-4,5-dihidropirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo)fenilo)piperidina-1-carboxilato (Paso 2, 400 mg, 0,69 mmol), como material de partida y se purificó adicionalmente por HPLC preparatoria * (15 mg, 18%). ^1H -RMN (300MHz, CD_3OD) δ 0,72-0,92 (m, 4H), 1,57-1,83 (m, 6H), 1,87-2,01 (m, 3H), 2,84-2,87 (m, 3H), 3,08-3,24 (m, 3H), 3,52-3,59 (m, 1H), 4,01-4,23 (m, 4H), 7,45 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H), 8,00 (d, $J = 8,1\text{Hz}$, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,33 (s, 1H). LCMS: (ESI) m/z 477 [M+H]. * Columna, SunFire Prep C18, 19 x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 40% B a 60% B durante 8 min. Detector: 254 y 220 nm.

Método AD

Ejemplo 114: 4-[[1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5-ilo]metilo]-4-hidroxi-N-metilpiperidina-1-carboxamida (1-284)

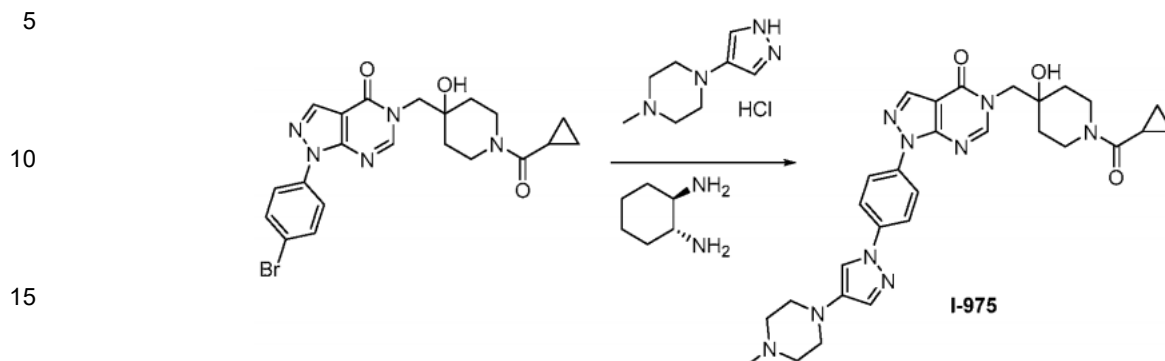
[0580]



[0581] Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 250 ml equipado con una barra de agitación magnética y un termómetro con el 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, sal TFA (Intermedio 2-28, 95 mg, 0,21 mmol), diclorometano (100 ml) y trietilamina (65 mg, 0,64 mmol). La reacción se trató con cloruro de N-metilcarbamoilo (45 mg, 0,48 mmol) en diclorometano (1 ml) añadido en porciones a 0°C. La solución resultante se calentó a 23°C y se agitó durante 2 h. La reacción se interrumpió con agua (20 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria * para dar 4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxi-N-metilpiperidina-1-carboxamida (16,5 mg, 20%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,25-1,57 (m, 4H), 2,54-2,59 (m, 3H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 4,02 (s, 2H), 4,86 (s, 1H), 6,33-6,41 (m, 1H), 7,39-7,51 (m, 2H), 8,01-8,12 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS: (ESI) m/z 401 [M+H]. * Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μm , 19 x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 25% B a 66% durante 10 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método AE

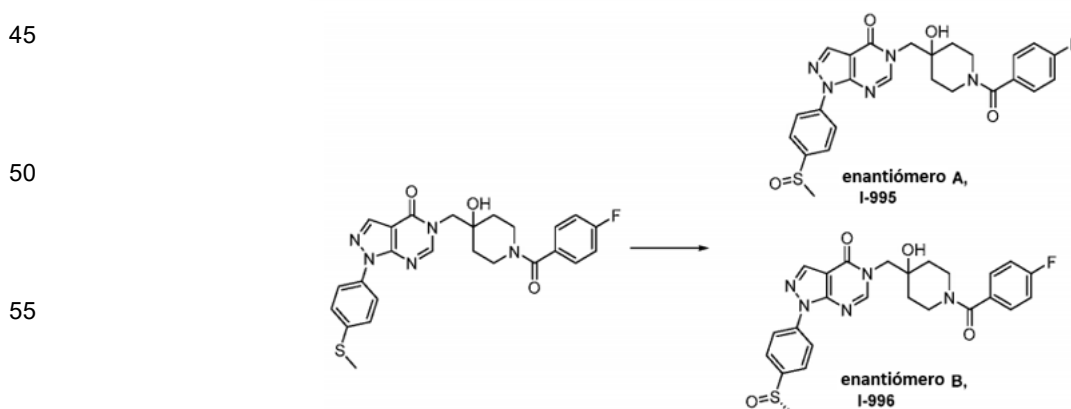
Ejemplo 115: 5-[(1-Ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-1H-

pirazol-1-ilo]fenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-975)**[0582]**

[0583] Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 100 mL equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 1-(4-bromofenilo)-5-[(1-ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (100 mg, 0,21 mmol), 1-metilo-4-(1H-pirazol-4-ilo)piperazina (35 mg, 0,21 mmol), carbonato de potasio (8,77 mg, 0,06 mmol), 1,4-dioxano (20 mL), (1S,2S)-ciclohexano-1,2-diamina (2,4 mg, 0,02 mmol) y yoduro cuproso (4 mg, 0,02 mmol). La solución resultante se agitó durante 16 h a 110°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (1:1, v/v). El producto se purificó adicionalmente por HPLC preparativa * para proporcionar 5-[(1-ciclopropanocarbonilo-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo]-1-[4-[4-(4-metilpiperazina-1-ilo)-1H-pirazol-1-ilo]fenilo]-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona como un sólido blanco (8,7 mg, 7%). ¹H RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,66-0,71 (m, 4H), 1,40-1,60 (m, 4H), 1,95-1,99 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,44-2,48 (m, 4H), 2,98-3,01 (m, 5H), 3,35-3,42 (m, 1H), 3,99-4,10 (m, 4H), 4,98 (brs, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,0Hz, 2H), 8,10 (s, 1H), 8,13 (d, *J* = 9,0Hz, 2H), 8,38 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 558 [M+H]. * Columna: Columna XBridge Shield RP18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso (10 mmol/L)/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 18% B a 38% B durante 8 min. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Detector: 254 y 220.

Método AF

Ejemplo 116: 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero A (1-995) y 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero B (1-996)

[0584]

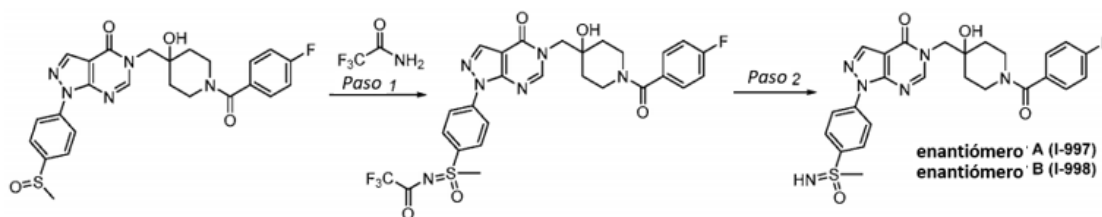
[0585] Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilíto)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (100 mg, 0,20 mmol), diclorometano (15 ml) y *m*CPBA (34,4 mg, 0,20 mmol). La solución resultante se agitó a 0°C durante 10 minutos y luego se inactivó con agua (10 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria * para dar 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-

ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona como un sólido blanco (60 mg, 58%). LCMS: (ESI) m/z 510 [M+H]. * Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μ M, 19 x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso (0,05%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 25% a 50% B durante 8 min. Detector: 220 y 254 nm. 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (122 mg, 0,24 mmol) se separó por ** HPLC preparativa quiral para dar 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona, enantiómero A (**1-995**) (36,3 mg, 30%) y 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona enantiómero B (**1-996**) (38,9 mg, 32%). **A**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48-1,80 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,43-3,48 (m, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,33-4,35 (m, 1H), 7,17-7,22 (m, 2H), 7,45-7,50 (m, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H). **B**: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 1,48-1,82 (m, 4H), 2,86 (s, 3H), 3,43-3,56 (m, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,32-4,35 (m, 1H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,8 Hz, 2H). LCMS: (ESI) m/z 510 [M+H]. ** Columna: Chiralpak IC, 2 x 25 cm, 5 μ M. Fase móvil: metanol durante 45 min. Detector: 220 y 254 nm. RT1: 9,33 min; RT2: 6,22 min.

Método AG

Ejemplo 117: 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, enantiómero A (**1-997**) y 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, enantiómero B (**1-998**)

[0586]



Paso 1. 2,2,2-trifluoro-N-([4-[5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benceno](metano)sulfinilideno)acetamida

[0587] Se cargó un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro con 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(metilsulfinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (**Ejemplo 116**, 102 mg, 0,20 mmol), diclorometano (20 ml), MgO (32 mg, 0,80 mmol), dímero de acetato de rodio (3,8 mg, 0,02 mmol) y trifluoroacetamida (45,2 mg, 0,40 mmol) seguido de diacetato de yodobenceno (128 mg, 0,40 mmol) a 40°C. La solución resultante se agitó durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa de capa fina eluyendo con diclorometano/metanol (20:1, v/v) para proporcionar 2,2,2-trifluoro-N-([4-[5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benceno](metano)sulfinilideno)acetamida como un sólido amarillo (82 mg, 66%). LCMS: (ESI) m/z 621 [M+H].

Paso 2. 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

[0588] Un matraz de fondo redondo de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 2,2,2-trifluoro-N-([4-[5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-4-oxo-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-1-ilo]benceno](metano)sulfinilideno)acetamida (Paso 1, 124 mg, 0,20 mmol), metanol (10 ml) y carbonato de potasio (83 mg, 0,60 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h a 27°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía preparativa en capa fina eluyendo con diclorometano/metanol (20:1, v/v) para proporcionar el compuesto del título (95 mg, 91%). LCMS: (ESI) m/z 525 [M+H].

Paso 3. Separación quiral de 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona

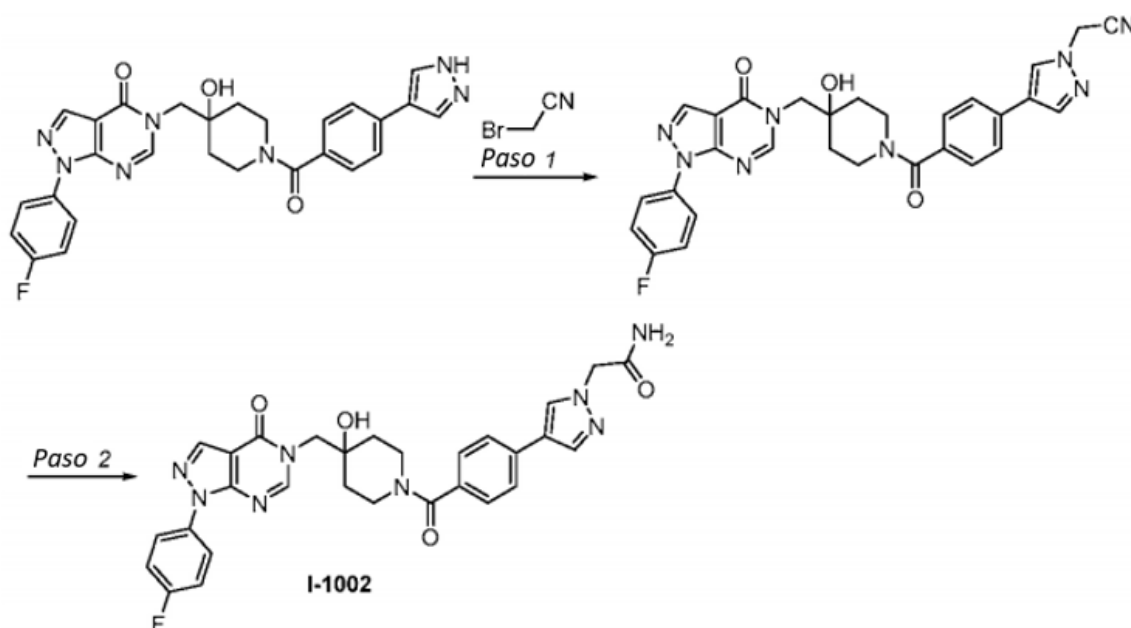
[0589] 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (70 mg) se separó por ** HPLC preparativa quiral para dar 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, enantiómero A (**1-997**) (23,0 mg, 33%) y enantiómero B (**1-998**) 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(S-metilsulfonimidoil)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (22,0 mg, 33%). **Enantiómero A:** ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,30-1,68 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,44-3,53 (m, 3H), 4,09 (s, 2H), 4,22-4,24 (m, 1H), 7,12 (t, J = 2,7 Hz, 2H), 7,36-7,42 (m, 2H), 8,11 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 8,22 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,49 (d, J

= 9,0 Hz, 2H). OB: ^1H RMN (300 MHz, CD_3OD) δ 1,39-1,68 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,30-3,45 (m, 3H), 4,08 (s, 2H), 4,21-4,23 (m, 1H), 7,10 (t, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 8,11 (d, $J = 9,0\text{ Hz}$, 2H), 8,21 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 8,7\text{ Hz}$, 2H). LCMS: (ESI) m/z 525 $[\text{M}+\text{H}]$. ** Columna: IA reparada, 21,2 x 150 mm, 5 μM . Fase móvil A: MTBE/Fase móvil B: metanol. Gradiente: 20% B a 30% B durante 24 min. Detector: 220 y 254 nm. RT1: 13,917 min; RT2: 20,080 min.

Método AH

Ejemplo 118: 2-(4-(4-(4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamida (1-1002)

[0590]



Paso 1. 2-(4-(4-(4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamida

[0591] Un fondo redondo de 50 cuellos y 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 5-((1-(4-(1H-pirazol-4-ilo)benzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (preparada de acuerdo con el procedimiento descrito en el Método A que utiliza 1-(4-fluorofenilo)-5-((4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona sal de TFA y 4-(1H-pirazol-4-ilo)ácido benzoico) (100 mg, 0,19 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml), 2-bromoacetnitrilo (150 mg, 1,25 mmol) y carbonato de cesio (500 mg, 1,53 mmol). La solución resultante se agitó durante 1 h a 120°C. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió con agua (20 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con diclorometano/metanol (50/1-20/1, v/v) para proporcionar 2-(4-(4-(4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetnitrilo como un sólido amarillo (80 mg, 74%). LCMS: (ESI) m/z 553 $[\text{M}+\text{H}]$.

Paso 2. 2-(4-(4-(4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetamida

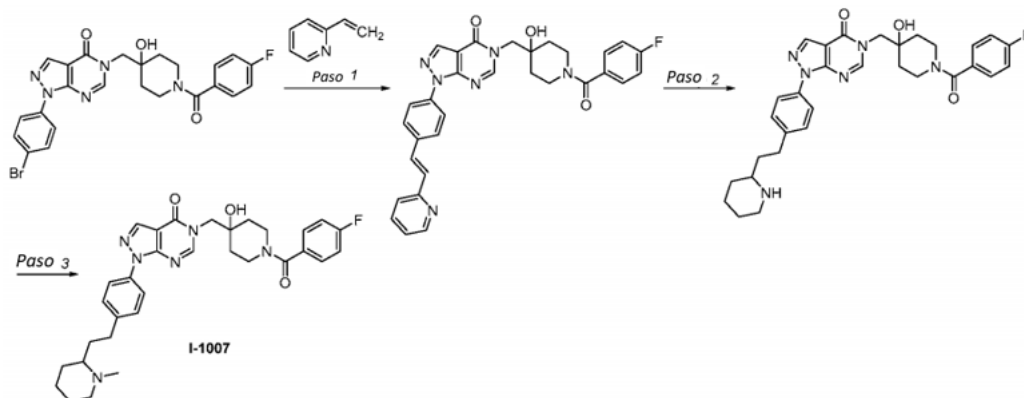
[0592] Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(4-(4-(4-((1-(4-fluorofenilo)-4-oxo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-5(4H)-ilo)metilo)-4-hidroxipiperidina-1-carbonilo)fenilo)-1H-pirazol-1-ilo)acetnitrilo (60 mg, 0,11 mmol), DMSO (20 ml), etanol (10 ml), carbonato de potasio (250 mg, 1,81 mmol) y peróxido de hidrógeno (5 ml, 30%). La solución resultante se agitó durante 1 h a 23°C. La reacción se interrumpió con tiosulfato de sodio acuoso saturado (20 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria * para proporcionar 1-(4-fluoro-3-(hidroximetilo)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(4-(pirimidina-2-iloxi)benzoilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (10 mg, 9%). ^1H RMN (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,30-1,55 (m, 2H), 1,56-1,71 (m, 2H), 3,05-3,30 (m, 2H), 3,38-3,61 (m, 1H), 4,02-4,29 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 5,00 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,32-7,49 (m, 4H), 7,52 (s, 1H), 7,64 (d, $J = 8,4\text{ Hz}$, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H). LCMS: (ESI) m/z 571 $[\text{M}+\text{H}]$. * Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μM , 19 x 150 mm. Fase móvil A:

bicarbonato de amonio acuoso (0,05%)/Fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 15% B a 48% B durante 10 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método A1

Ejemplo 119: 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (1-1007)

[0593]



Paso 1. (E)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(piridina-2-ilo)vinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0594] Un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 100 ml equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 1-(4-bromofenilo)-5-([1-[(4-fluorofenilo)carbonilo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo]metilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (200 mg, 0,38 mmol), 2-etenilpiridina (210 mg, 2,00 mmol), acetato de paladio (30 mg, 0,13 mmol), (±)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (30 mg, 0,05 mmol), acetato de potasio (113 mg, 1,15 mmol) y N,N-dimetilformamida (20 ml). La solución resultante se agitó durante 10 h a 100°C en un baño de aceite y se enfrió a 25°C. La reacción se interrumpió con agua (40 ml). El producto se extrajo con diclorometano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo (10:1, v: v) para proporcionar el compuesto del título (100 mg, 48%). LCMS: (ESI) m/z 551 [M+H].

Paso 2. 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(piperidina-2-ilo)etilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0595] Un reactor de tanque de presión de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con (E)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(piridina-2-ilo)vinilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (Paso 1, 150 mg, 0,27 mmol), metanol (20 mL) y óxido de platino (20 mg, 0,05 mmol). La solución resultante se agitó durante 12 h bajo hidrógeno (0,8 MPa) a 23°C. Los sólidos se eliminaron por filtración y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (120 mg). LCMS: (ESI) m/z 559 [M+H].

Paso 3. 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(1-metilpiperidina-2-ilo)etilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona

[0596] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(2-(piperidina-2-ilo)etilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (Paso 2, 50 mg, 0,09 mmol), una solución de formaldehído en agua (2ml, 37%), tetrahidrofurano (15 ml), cianoborohidruro de sodio (17 mg, 0,3 mmol) y ácido acético (5 mg, 0,08 mmol). La solución se agitó durante 2 h y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparatoria * para proporcionar el compuesto del título (20 mg, 39%). ¹H RMN (300MHz, DMSO-d₆) δ 1,26-1,75 (m, 11H), 1,80-2,49 (m, 6H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,91-3,33 (m, 4H), 4,06 (s, 2H), 4,07-4,18 (m, 1H), 5,03 (brs, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 4H), 7,91-7,94 (d, J = 8,4Hz, 2H), 8,34 (s, 2H). LCMS: (ESI) m/z 573 [M+H]. * Columna: X Puente C18, 19 x 150 mm, 5 µm. Fase móvil A: agua (bicarbonato de amonio al 0,05%)/fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 10% B a 80% B durante 10 min). Detector: 220 y 254 nm.

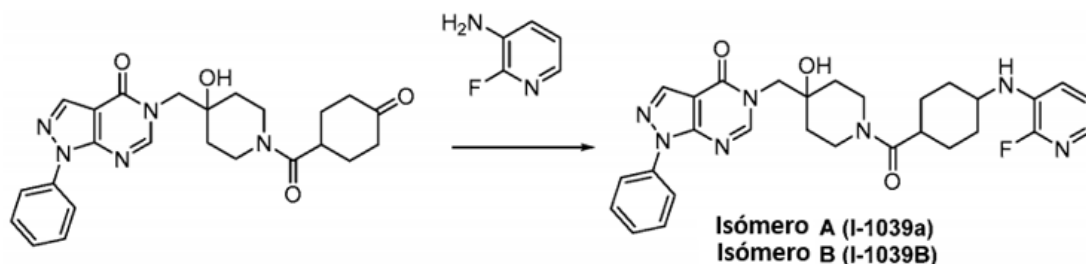
Método AK

Ejemplo 120:

Syn-5-((1-(4-((2-fluoropiridina-3-ilo)amino)ciclohexano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, isómero A (I-1039a); y

Anti-5-((1-(4-((2-fluoropiridina-3-ilo)amino)ciclohexano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, isómero B (I-1039b)

[0597]

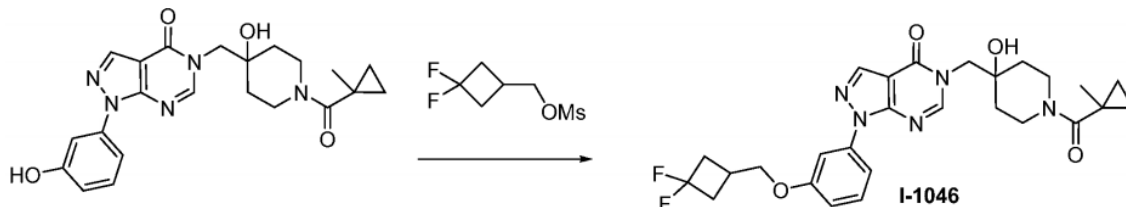


[0598] Un matraz de fondo redondo de 100 ml equipado con una barra de agitación magnética se cargó con 5-((4-hidroxi-1-(4-oxociclohexanocarbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (220 mg, 0,5 mmol), diclorometano (20 mL), 2-fluoropiridina-3-amina (70 mg, 0,6 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,42 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a 23°C. La reacción se interrumpió con agua (30 ml) y el producto se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparatoria * para proporcionar 5-((1-(4-((2-fluoropiridina-3-ilo)amino)ciclohexano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, isómero A (**I-1039a**) (12,5 mg, 5%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,22-1,78 (m, 10H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,56-2,63 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 1H), 3,17-3,30 (m, 2H), 3,65-3,76 (m, 1H), 4,01-4,16 (m, 3H), 5,02 (brs, 1H), 5,46 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,13-7,19 (m, 1H), 7,25-7,32 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,37 (s, 1H), 8,38 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 546 [M+H] y 5-((1-(4-((2-fluoropiridina-3-ilo)amino)ciclohexano-1-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-fenilo-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona, isómero B (**I-1039b**) (30,7 mg, 11%). ¹H-RMN (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1,35-1,88 (m, 12H), 2,67-2,78 (m, 1H), 2,87-3,01 (m, 1H), 3,17 a 3,30 (m, 1H), 3,48-3,58 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 1H), 3,95-4,16 (m, 3H), 4,98 (brs, 1H), 5,24 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 7,06-7,15 (m, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 8,07 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,39 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 546 [M+H]. * Columna: Columna XBridge Prep C18 OBD, 5 μm, 19 x 150 mm. Fase móvil A: agua (0,1% FA)/Fase móvil B: acetonitrilo. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Gradiente: 18% B a 57% durante 12,5 min. Detector: 220 y 254 nm.

Método AL

Ejemplo 121: 1-(3-((3,3-difluorociclobutilo)metoxi)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-1046)

[0599]



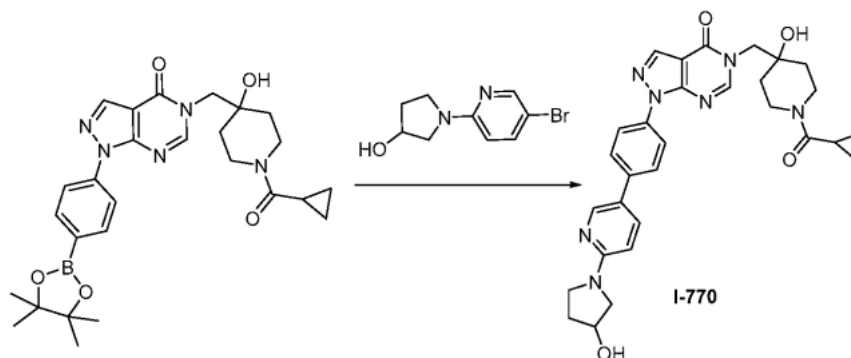
[0600] Un fondo redondo de 100 cuellos de 100 ml con un fusionador de barra de agitación magnética y el termómetro se cargó con 5-([4-hidroxi-1-[(1-metilciclopropilo)carbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1-(3-hidroxifenilo)-1H,4H,5H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (320 mg, 0,68 mmol), N,N-dimetilformamida (10 ml), (3,3-difluorociclobutilo)metanosulfonato de metilo (197 mg, 0,94 mmol) y carbonato de potasio (313 mg, 2,24 mmol). La mezcla resultante se agitó durante 16 h a 120°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 25°C, la reacción se interrumpió con agua (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa * para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 4%). ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,49-0,51 (m, 2H), 0,74-0,77 (m, 2H), 1,19 (s, 3H), 1,39-1,42 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 2,44-2,47 (m, 1H), 2,55-2,79 (m, 4H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,03 (s, 2H), 4,10 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 4,94 (brs, 1H), 6,98 (dd, *J* = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,65-7,69 (m, 2H), 8,34 (s, 1H), 8,35 (s, 1H). LCMS: (ESI) *m/z* 528 [M+H]. * Columna:

XBridge Prep C18 OBD Column, 100 Å, 19 x 250 mm, 5 µM. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 30% B a 41% B durante 8 min. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Detector: 254 y 220 nm.

Método AM

Ejemplo 122: ((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(6-(3-hidroxi-pirrolidina-1-ilo)piridina-3-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (I-770)

[0601]

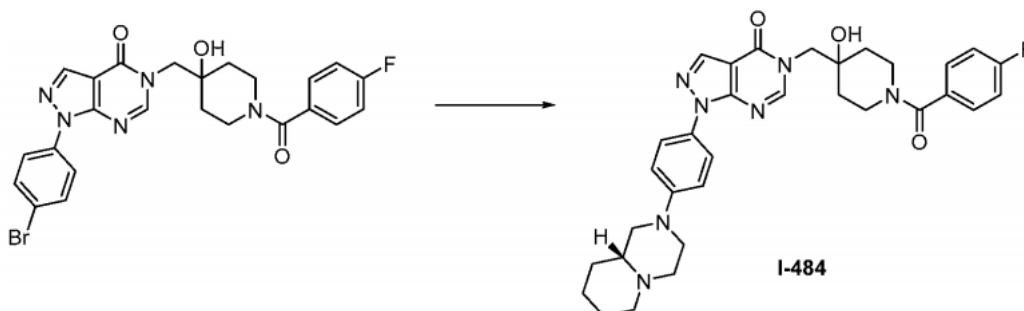


[0602] Un matraz de fondo redondo de 100 mL equipado con un globo de nitrógeno, barra de agitación magnética, fusionador y termómetro se cargó con 1-(5-bromopiridina-2-ilo)pirrolidina-3-ol (Intermedio 2-7b, 85 mg, 0,35 mmol), 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(4,4,5,5-tetrametilo-1,3,2-dioxaborolano-2-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (Intermedio 2-149, 200 mg, 0,39 mmol), DMF (30 ml), agua (3 ml), carbonato de sodio (112 mg, 1,06 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio (II) (12 mg, 0,02 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 h a 100°C en un baño de aceite. Después de enfriarse a 23°C, la reacción se interrumpió mediante la adición de agua (60 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (5 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó adicionalmente por HPLC preparativa * para proporcionar 5-((1-(ciclopropanocarbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(6-(3-hidroxi-pirrolidin-1-ilo)piridina-3-ilo)fenilo)-1H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4(5H)-ona (44 mg, 37%) como un sólido amarillo claro. LCMS: (ES) *m/z* 556 [M+H]. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0,63-0,74 (m, 4H), 1,33-1,64 (m, 4H), 1,86-2,10 (m, 3H), 2,92-2,99 (m, 1H), 3,30-3,42 (m, 2H), 3,43-3,55 (m, 3H), 3,91-4,23 (m, 4H), 4,35-4,39 (m, 1H), 4,97 (brs, 2H), 6,54 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 7,88 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 8,36 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,49 (s, 1H). * Columna: XBridge Prep C18 5 µM OBD 19 x 150 mm. Fase móvil A: bicarbonato de amonio acuoso al 0,05%/Fase móvil B: acetonitrilo. Gradiente: 30% B a 80% B durante 20 min. Velocidad de flujo: 20 ml/min. Detector: UV 254/220 nm.

Método N

Ejemplo 123: (R)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-(octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina-2-ilo)fenilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (I-484)

[0603]



[0604] Se cargó un vial de reacción con 1-(4-bromofenilo)-5-((1-(4-fluorobenzoilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ona (15,8 mg) y (R)-octahidro-2H-pirido[1,2-a]pirazina. El vial de reacción se enjuagó con nitrógeno y DMF, metanosulfonato (2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo) (2'-metilamino-1,1'-bifenilo-2-ilo)paladio (II) se introdujo. El vial se selló y se calentó a 120°C durante 8 h. La mezcla de reacción se

concentró, se diluyó con salmuera (500 µl) y se extrajo con acetato de etilo (2x 500 µl). La purificación por HPLC (Método 6) proporcionó el compuesto del título. LCMS: (ES) m/z 586 [M+H]

Purificación

Ejemplo 124: Purificación y separación de quirales y diastereómeros

[0605] Los enantiómeros R y S de los compuestos racémicos y los diastereómeros (incluidos cis y trans) de los compuestos se separaron usando SFC quiral o HPLC quiral o HPLC preparativa o SFC utilizando diferentes columnas como XBridge Shield RP18 OBD, (CHIRALCEL OJ, CHIRALCEL OD, ChiralPAK AD, (R,R)-WHELK-01-Kromasil, ChiralPAK IA, ChiralPAK IC, ChiralPAK ID, Lux Celulosa-4, SHIMADZU-SPD-20A, Phenomenex Lux, Celulosa-4, Amchemteq ACI Am-1 con diferentes dimensiones y diámetro.

[0606] Las columnas se eluyeron con dos fases móviles (Fase A y Fase B) con un gradiente de 0 a 100% para ambas fases. Algunos ejemplos de fases utilizadas pero no limitadas: dietilamina al 0,1% en MeOH, agua (0,05% TFA), MeCN, Hexano (0,1% de dietilamina o diisopropilamina), MeOH, diclorometano, isopropanol, etanol, MTBE, 0,2% de isopropanol en EtOH, 0,1% de isopropanol en hexano, 0,1% de dietilamina acuosa, 0,1% o 0,2% de 2,6-dietilanilina en terc butilo metilo éter. Se detectaron picos a 220 y 254 nm.

Ensayos bioquímicos

Ejemplo 125: Ensayo USP7 A (ensayo Ubitiquina-Rhodamina 110)

[0607] Cada ensayo se realizó en un volumen final de 15 µl en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM (pH 8,0, (Tris-HCL 1M, solución pH 8,0; Corning 46-031-CM)), 1 mM GSH (L-Glutatión reducido; Sigma nº G4251), 0,03% BGG (0,22 µM filtrado, Sigma, nº G7516-25G) y 0,01% Triton X-100 (Sigma, nº T9284-10L). Las cantidades de nanolitros de una dilución en serie de 3 puntos de 8 puntos o 10 puntos en DMSO se dispensaron previamente en placas de ensayo (Perkin Elmer, ProxiPlate-384 F Plus, nº 6008269) para un rango de concentración de prueba final de 25 µM a 11 nm o 25 µM a 1,3 nM, respectivamente. La concentración final de la enzima (USP7, construcción USP7 (208-1102) 6*His, Viva Biotech) en el ensayo fue 62,5 pM. La concentración final de sustrato (Ub-RH110; Ubiquitina-Rhodamina 110, R&D Systems nº U-555) fue de 25 nm con [Ub-RH110] << Km. Se añadieron 5 µl de enzima 2x a las placas de ensayo (pre-estampado con compuesto) preincubado con USP7 durante 30 minutos y luego se añadieron 5 µl de 2 x Ub-RH110 a las placas de ensayo. Las placas se incubaron apiladas durante 20 minutos a temperatura ambiente antes de 5 µl de solución de parada (concentración final de ácido cítrico 10 mM en tampón de ensayo (Sigma, nº 251275-500G)). La fluorescencia se leyó en Envision (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; Perkin Elmer) o en PheraSTAR (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; BMG Labtech).

Ejemplo 126: Ensayo B de USP7 (ensayo Ubitiquina-Rhodamina 110)

[0608] Cada ensayo se realizó en un volumen final de 20 µl en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 20 mM (pH 8,0, (solución Tris-HCL 1M, pH 8,0; Corning 46-031-CM)), CaCl₂ 2 mM (solución de cloruro de calcio 1 M; Sigma nº 21114) GSH 1 mM (L-Glutatión reducido; Sigma nº G4251), Prionex al 0,01% (0,22 µM filtrado, Sigma nº G-0411), y 0,01% Triton X-100. Las soluciones compuestas de stock se almacenaron a -20°C como 10 mM en DMSO. Hasta 1 mes antes del ensayo, los compuestos de prueba 2 mM se dispensaron previamente en placas de ensayo (negro, bajo volumen; Corning nº 3820) y se congelaron a -20°C. Se dejó que las placas de ensayo previamente estampadas alcanzaran la temperatura ambiente el día del ensayo. Para el cribado, se dispensaron previamente 100 nL de 2 mM para una concentración de cribado final de 10 µM (DMSO_{fc} = 0,5%). Para los estudios de seguimiento, se dispensaron previamente 250 nL de una dilución en serie de 8 puntos y 3 veces en DMSO en placas de ensayo para una concentración de prueba final de 25 µM - 11 nm (concentración final de DMSO al 1,25%). A menos que se indique lo contrario, todos los ensayos de seguimiento se realizaron en placas de tripleceto. La concentración de enzimas (USP7, construcción Met (208-1102)-TEV-6 * His; Viva Q93009-1) y los tiempos de incubación se optimizaron para la señal máxima al fondo mientras se mantenían las condiciones de velocidad inicial a una concentración de sustrato fija. La concentración final de la enzima en el ensayo fue de 75 pM o 250 pM. La concentración final de sustrato (Ub-RH110; Ubiquitina-Rodamina 110, R&D Systems (biotechne) nº U-555) fue de 25 nm con [Ub-RH110] << Km. Pre-estampados con compuestos no se preincubaron o se preincubaron con USP7 entre 30 y 120 minutos antes de la adición de 10 µl de 2 x Ub-RH110 a las placas de compuestos. Las placas se incubaron apiladas durante 23 o 45 minutos a temperatura ambiente antes de leer la fluorescencia en Envision (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; Perkin Elmer) o en PheraSTAR (Excitación a 485 nm y Emisión a 535 nm; BMG Labtech).

[0609] Los datos de los ensayos USP7 A y B se informaron como porcentaje de inhibición (inh) en comparación con los pocillos de control basados en la siguiente ecuación: % inh = 1 - ((FLU - AveBajo)/(AveAlto - AveBajo)) donde FLU = Fluorescencia medida (Ver Tablas 6-10). Avebajo = fluorescencia media sin control enzimático (n= 16). AveAlto = fluorescencia promedio del control DMSO (n= 16). Los valores de CI₅₀ se determinaron mediante el ajuste de la curva del algoritmo de ajuste logístico estándar de 4 parámetros incluido en el paquete de software de la Base de Actividad: IDBS XE Designer Model205. Los datos se ajustan utilizando el algoritmo Levenburg Marquardt. Los datos de CI₅₀ de los Ensayos AB de USP7 para los compuestos de la invención se pueden encontrar en la Tabla a continuación.

Tabla 37: Actividad de USP7 de los compuestos de la invención en los ensayos A y B de USP7. ++++ indica un Cl_{50} de menos de aproximadamente 0,2 μM , +++ indica un Cl_{50} entre aproximadamente 0,2 μM y aproximadamente 1 μM , ++ indica un Cl_{50} entre aproximadamente 1 μM y aproximadamente 10 μM , y + indica un Cl_{50} mayor que 10 μM .

5

Compuestos N°:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_ Cl_{50}
I-1024	AK	564	1,4734	++++
I-1023	AK	564	1,3952	++++
I-1047	AL	542	1,4897	++++
I-1046	AL	542	1,4357	+++
I-1016	A	562	0,9501	+++
I-1022	A	562	1,1794	+++
I-1015	A	562	1,3548	+++
I-1037	A	584	1,5436	++
I-1036	A	584	1,5542	++++
I-1018	A	602	1,2874	++++
I-1035	A	518	0,7317	+++
I-1034	A	518	0,7343	++
I-1033	A	536	0,9366	++
I-1032	A	536	0,9096	+++
I-1031	A	518	0,7292	+++
I-1030	A	518	0,7317	+++
I-1014	Al	572	1,4575	+++
I-1021	A,	548	1,2992	+++
I-1038	A,	546	1,2334	++++
I-1042	A	492	1,3042	+++
I-1020	A	559	1,3817	+++
I-1019	A	559	1,4217	+++
I-1039	AK	546	1,2834	+++
I-1039b	AK	546	1,3467	++++
I-1041	AK	548	0,89	+++
I-1040	AK	548	0,8933	++
I-1017	A	547	1,3283	+++
I-1112	A	520	1,375	++
I-926	A	554	1,2733	+++
I-925	A	554	1,175	++
I-1212	A	548	1,1083	+++
I-1113	A	548	1,2783	++++
I-794	A	549	1,1617	+++
I-1114	A	549	1,1833	++
I-1167	A	550	1,455	++
I-1166	A	550	1,46	++++
I-807	AK	550	1,2017	++
I-806	AK	550	1,2333	+++
I-1067	A	549	1,1933	+++
I-791	A	597	1,5683	+++
I-790	A	597	1,5683	++++
I-785	A	597	1,535	+++
I-784	A	597	1,5333	++++
I-765	AK	549	0,845	++
I-1075	A,W	537	1,0933	++
I-1124	A	546	1,2917	++++
I-766	AK	549	0,9167	+++
I-1116	AA	536	1,3033	+++
I-815	AA	536	1,2967	+++
I-924	A,W	537	0,9783	++
I-1029	A	498	1,2117	++
I-1028	A	498	1,2083	++++
I-1445	N	509	1,1583	+++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-1561	N	509	1,2233	++++
I-1570	N	547	1,2283	+++
I-1732	N	547	1,2833	+++
I-764	AK	549	0,91	+++
I-763	AK	549	0,8283	++
I-748	A	548	1,166	+++
I-747	A	548	1,2083	++
I-1728	N	527	1,3143	+++
I-1675	N	527	1,3433	++++
I-1674	N	521	1,0417	+++
I-1676	N	521	1,0933	++++
I-1677	N	479	0,8767	+++
I-1678	N	479	0,9232	+++
I-1679	N	481	1,1433	+++
I-1680	N	481	1,1867	+++
I-1636	N	548	0,6033	+++
I-1637	N	548	0,6317	+++
I-742	A	547	1,4783	+++
I-741	A	547	1,4867	++++
I-789	A	601	1,2383	++++
I-788	A	601	1,2367	++
I-1126	A	533	1,2874	++++
I-1125	A	533	1,2883	+++
I-1638	N	534	0,6067	++++
I-1639	N	520	0,5883	++++
I-1640	N	520	0,5883	++++
I-1641	N	506	0,565	++++
I-1642	N	547	0,8717	+++
I-1643	N	505	1,025	+++
I-1644	N	532	0,6467	++++
I-1645	N	534	0,6383	++++
I-1646	N	520	0,6183	++++
I-1689	N	520	0,6167	++++
I-1690	N	506	0,595	++++
I-1691	N	547	0,96	+++
I-1692	N	505	1,07	++++
I-1693	N	556	0,695	+++
I-1694	N	556	0,7217	++++
I-1079	A	477	1,065	+++
I-1078	A	451	0,977	+++
I-1077	A	452	1,0183	+++
I-744	A	547	1,4367	+++
I-743	A	547	1,4433	++
I-793	A	595	0,6433	++++
I-792	A	595	0,6417	+++
I-746	A	561	1,4517	++
I-745	A	561	1,4333	++
I-740	A	565	1,5083	+++
I-739	A	565	1,5167	++++
I-738	A	565	1,4733	+++
I-737	A	565	1,4783	++++
I-752	A	547	0,74	++++
I-751	A	547	0,8433	++
I-1695	A	453	0,9433	++++
I-1696	A	453	0,9433	+
I-736	A	530	1,27	+

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-735	A	530	1,27	++
I-734	A	550, 552	1,3733	+
I-733	A	550, 552	1,3683	+++
I-732	A	550, 552	1,3667	++
I-731	A	550, 552	1,3683	++++
I-728	H, W, A	534	1,1683	+++
I-727	H, W, A	534	1,2383	+++
I-1697	A	454	0,8917	++++
I-1698	A	454	0,8917	+
I-1700	N	548	0,62	+++
I-1701	N	548	0,5933	+++
I-1702	N	546	0,9517	+++
I-1747	N	546	0,9117	+++
I-1748	N	546	0,9533	+++
I-1749	N	546	0,9117	+++
I-1750	N	550	0,6283	+++
I-1751	N	516	1,155	+++
I-1752	N	516	1,1083	+++
I-797	A	530	1,37	++
I-796	A	530	1,37	++++
I-786	N	541	1,3067	+++
I-760	Y	517	1,4762	++
I-759	Y	517	1,4767	++
I-768	AK	545	1,1033	++++
I-767	AK	545	0,935	+++
I-758	A	550	1,16	+++
I-757	A	550	1,17	+++
I-855	AK,K, Ejemplo 2, A	567	0,5967	++++
I-1133	AA	528	1,4	++++
I-770	Ejemplo 2, A,S,AA	581	1,39	++++
I-1072	A, AK	509	0,7342	++
I-769	A, AK	509	0,685	+++
I-756	A	551	1,355	+++
I-755	A	551	1,335	+++
I-853	A, J	559	1,03	+++
I-852	A, J	559	0,9383	++++
I-1163	A	556	1,325	++
I-1162	A	556	1,3233	++++
I-1753	A	454	0,8983	+++
I-1754	AE	492	1,2583	+++
I-1710	AE	488	1,185	+++
I-1711	A, AE	504	1,0683	++
I-799	A	475	1,2167	+++
I-981	A,S,AA	563	1,36	++++
I-1508	A,S,AA	559	1,6483	+++
I-771	A	510	1,1817	+++
I-846	A	489	1,3952	+++
I-783	A	535	1,2334	+++
I-1135	A,S,AA	537	1,2717	++++
I-772	A	468	1,1308	+++
I-762	AH, Ejemplo 2, D	507	1,058	++
I-725	A	506	1,058	++
I-761	D	493	0,6767	++++
I-798	A	500	1,2603	+++
I-754	A	550	1,2	+++
I-753	A	550	1,2175	+++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-750	A	547	0,8817	+++
I-749	A	547	0,8417	++++
I-1025	A	556	1,3278	+++
I-1716	N	533	0,9467	++++
I-1717	AE	556	1,5436	++++
I-1043	AE	542	1,4357	+++
I-1045	AE	508	1,3548	++++
I-724	A	492	0,95	+++
I-1136	A,S,AA	523	1,245	++++
I-1118	A,S,AA	508	1,1333	++++
I-923	AA	552	1,14	++
I-835	A	598	1,08	++++
I-847	A	516	1,5075	+++
I-726	A	478	1,085	+++
I-1137	A,S,AA	524	1,4842	++++
I-1119	S, AA	510	1,3792	++++
I-840	A	562	0,9906	++
I-839	A	562	0,9906	++++
I-838	A	562	0,9906	++
I-837	A	562	0,9906	++++
I-836	A	598	1,0825	++
I-834	A	598	1,085	++
I-833	A	598	1,745	++++
I-1718	N	581	1,4917	++++
I-490	N	567	1,375	+++
I-1719	H	572	1,1983	++++
I-1720	H	528	1,2733	++++
I-1721	H	538	1,3267	++++
I-1722	H	558	1,0933	++++
I-1723	H	514	1,1617	+++
I-489	H	524	1,22	+++
I-781	A	474	1,1242	+++
I-782	A	488	1,2358	++++
I-780	AE, Ejemplo 2, A	527	1,1242	++++
I-778	N, Ejemplo 2, A	547	0,6264	++++
I-777	N, Ejemplo 2, A	547	0,6264	++++
I-822	A	582	0,9333	+++
I-821	A	582	0,9232	++
I-818	AE	559	0,6399	++++
I-975	N, Ejemplo 2a, AE	559	0,6128	+++
I-712	H	530	1,1367	++
I-1117	A,S,AA	543	1,4583	+++
I-1134	A,S,AA	569	1,3548	+++
I-776	H	541	1,031	++++
I-775	H, Ejemplo 2, T	488	1,031	+++
I-795	A,W, J	572	0,8675	++
I-922	Y	552	1,3325	++
I-1052	A	562	0,9892	+++
I-819	AE	546	1,0392	+++
I-817	A,S,AA	595	1,4492	++++
I-1110	A	559	1,4357	++++
I-987	U	528	0,6938	++
I-988	U	528	0,68	++
I-820	AE	570	1,2064	+++
I-976	AE	571	1,19	++
I-1681	N	572	0,74	++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-1682	N	572	0,73	++
I-1683	N	586	0,76	++
I-553	A	584	1,1792	+++
I-1096	A	577	0,84	++
I-672	R	571	1,1255	+++
I-1089	A	546	1,2675	+++
I-1684	AE	557	0,9092	++++
I-1685	AE	595	1,4342	++++
I-1686	AE	561	1,3548	++++
I-779	A	541	1,2317	++++
I-1687	AE	531	0,8133	++++
I-1688	AE	569	1,34	++++
I-1733	AE	535	1,2575	++++
I-488	AE	515	1,1255	++++
I-1734	AE	544	1,0175	+++
I-1735	N	572	0,7333	++
I-487	N	572	0,7343	++
I-921	A	532	1,02	++
I-557	A	529	1,39	+++
I-1164	A	543	1,39	++++
I-1161	A	542	1,24	++++
I-687	L, AM	556	0,63	+++
I-686	L, AM	556	0,63	+++
I-685	N, H, Ejemplo 2a	569	0,5 0,5	++++
I-684	N, H, Ejemplo 2a	569	0,5 0,5	++++
I-977	AE, R	520	0,92	++
I-985	N	538	0,77	+++
I-920	I, A	564	0,8	++
I-1736	H	510	1,2033	+++
I-1737	H	539	1,3526	++
I-1738	H	511	1,1567	++
I-1739	N	533	0,7283	++
I-1740	N	601	0,9486	+++
I-1741	N	547	0,785	+++
I-699	N	580	1,32	+++
I-551	T	570	1,2	+++
I-543	A	534	1,32	+++
I-542	A	534	1,32	++++
I-1092	A	494	0,82	++
I-673	AE	529	1,08	++
I-983	H	528	0,69	++
I-984	H	542	0,69	++
I-919	A	531	1,11	++
I-552	A	569	0,99	+++
I-549	A	520	1,21	++
I-548	A	521	1,1933	++
I-832	A, Ejemplo 2, A	561	0,48	++++
I-561	A	545	1,53	+++
I-560	A	545	1,54	+++
I-559	A	563	1,51	++
I-558	A	545	1,53	+++
I-845	N, H, Ejemplo 2a	569	0,5 0,5	++++
I-1093	A	494	1,31	++
I-1091	A	496	1,33	++
I-696	A,S,AA	550	1,49	+++
I-692	A,S,AA,	533	0,66	++++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-1101	H	558	0,83	++
I-1090	A	531	1,23	+++
I-1744	H	646	1,14	+++
I-1745	H	618	1,18	+++
I-1746	H	554	1,29	+++
I-1614	H	598	1,21	+++
I-1615	H	570	1,14	+++
I-1616	H	586	1,18	+++
I-1617	H	586	1,14	+++
I-1095	A	494	1,2333	+++
I-556	A	480	1,17	++
I-693	A,S,AA	580	1,31	+++
I-1099	H	558	0,83	++
I-1087	A	532	1,27	+++
I-1621	A	614	0,68	++++
I-1622	A	560	0,56	++++
I-1755	N	503	1,11	++
I-1756	O	548	1,26	+++
I-486	P	499	0,71	++
I-612	A, AE	544	1,06	++
I-613	AE, W, T, R	543	0,71	++
I-550	A	556	1,18	+++
I-546	A	548	1,3283	+++
I-545	A	547	1,24	+++
I-544	A	547	1,24	++
I-918	A	534	1,3	+
I-1159	A	534	1,3	++++
I-660	A, Ejemplo 2, B	553	1,38	+++
I-850	A	492	1,15	+++
I-849	A	478	1,13	++++
I-1010	A	508	0,6	++
I-629	A	501	1,33	++++
I-816	S, AA, R, AK	563	0,65	++++
I-1088	A	530	0,81	+++
I-697	D, AA	586	0,91	+
I-646	A	574	1,52	++
I-645	A	574	1,52	+++
I-1006	A, H, R	558	1,07	++
I-1002	AH AH	571	1,02	++
I-1001	A	569	0,72	++
I-1000	A	569	0,72	++
I-611	A	555	0,71	++
I-917	A	515	1,34	++
I-1160	A	597	1,21	+++
I-831	A, Ejemplo 2, A	561	0,52	++++
I-1009	A	490	0,59	++
I-830	A	596	0,64	+++
I-829	A	597	0,635	++++
I-915	A	538	0,96	++
I-1140	A	493	1,4	+++
I-1086	A	548	1,22	++
I-547	A	542	1,23	++
I-610	Y	548	1,33	++
I-827	A	596	0,6	++
I-826	A	597	0,6117	++++
I-825	A	596	0,61	++++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-1132	A	532	1,33	+++
I-1131	A	532	1,33	++
I-604	A	558	0,72	++
I-1005	A, Ejemplo 2	544	0,71	++
I-643	A	582	1,36	+++
I-555	A	524	1,04	+++
I-1764	H	524	1,29	++
I-1768	H	510	0,65	+++
I-1725	H	485	0,79	++
I-1726	H	485	0,92	+++
I-554	A	497	1,33	++
I-1085	A	553	0,76	++
I-1108	A	511	1,27	+
I-912	A	534	1,27	++
I-913	A	534	1,27	++
I-1727	N	526	0,66	++
I-1729	N	580	0,77	++
I-562	AA,W, A	544	1,22	++
I-563	AA,t	545	1,35	++
I-1673	H	516	1	++
I-1672	H	528	1,15	++
I-603	A, R	528	1,16	++++
I-1178	N	570	1	++
I-1176	N	584	1	++
I-1170	N	569	0,71	+++
I-1168	N	547	1,14	+++
I-1657	N	493	0,98	++
I-1434	N	533	1,07	++
I-1655	N	479	0,9	++
I-1654	N	569	1,05	+++
I-1632	N	442	1,29	++
I-541	A	528	1,29	+++
I-1003	A, R, B	495	1,01	++
I-680	H, S, J	569	0,87	+++
I-679	H, S, J	569	0,87	++++
I-484	N	586	0,88	++++
I-720	A	496	1,18	++
I-1625	A	401	1,14	+
I-1623	AE	528	1,31	++
I-690	N, AM, Ejemplo 2	568	0,88	+++
I-689	N, H, Ejemplo 2a	568	0,76	++++
I-842	H, AA, Ejemplo 2	555	0,85	+++
I-841	H, AA, Ejemplo 2	555	0,85	+++
I-856	A,H,S,I	557	0,94	+++
I-972	K, Ejemplo 2, A, L	525	1,3	++
I-971	K, Ejemplo 2, A, L	525	1,29	+++
I-719	A	544	1,2	++
I-605	A, H, R, Ejemplo 2, AK	545	0,89	+
I-911	T	530	1,09	++
I-536	A	522	1,21	++
I-678	H, AA	569	0,87	+++
I-675	H, AA, Ejemplo 2	555	0,85	+++
I-601	W, T, AK	561	0,88	+
I-1667	O	494	1,05	++
I-1666	AE	497	1,26	+
I-537	L,W,T	564	0,89	++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-1129	A	531	1,4	++
I-688	N, AM, Ejemplo 2	568	0,88	+++
I-701	N	526	0,75	++
I-633	N	525	1,3	++
I-691	H, Ejemplo 2a	541	0,8	++
I-698	L, H, Ejemplo 2	554	0,95	+++
I-1659	A	537	1,44	+++
I-482	AD	469	1,3	+
I-1584	N	532	0,71	+++
I-535	A	514	1,21	+++
I-1128	A	531	1,22	+++
I-970	N	546	0,8	++
I-638	N	511	1,05	+++
I-637	N	511	1,05	+++
I-528	A	560	1,27	++
I-527	A	560	1,27	++
I-634	N	546	0,81	++
I-533	A	561	0,9	++
I-657	A, Ejemplo 2, B	539	1,29	+++
I-636	N	511	1,05	+++
I-529	AK,A	531	0,88	++
I-1127	AK,A	547	1,03	++
I-843	H, R, Ejemplo 2	477	0,69	+++
I-526	A	560	1,27	++
I-580	A, Ejemplo 2, B	495	1,01	+++
I-713	K, Ejemplo 10	504	1,07	++
I-525	A	523	0,98	+
I-524	A	523	0,99	++
I-1142	A, AA, Ejemplo 2, AK	529	0,94	++
I-1007	AI	573	0,92	++
I-1576	AD	534	0,98	++
I-1437	A	529	1,36	++
I-1526	AE	531	1,34	++
I-508	N, Ejemplo 2a	549	0,69	+++
I-523	A	523	0,98	+
I-522	A	520	1,22	+
I-521	A	520	1,22	+
I-520	A	520	1,2	+
I-519	A	520	1,2	+
I-998	AG	525	0,88	++
I-997	AG	525	0,88	++
I-1544	N	494	1,4	++
I-1543	N	523	0,68	+++
I-654	A	556	1,41	+
I-653	A	556	1,41	+++
I-652	A	556	1,41	+++
I-518	A	516	1,16	++++
I-517	A	516	1,16	++
I-1061	A	512	1,22	++
I-1060	A	512	1,23	++++
I-704	A	514	1,3	++
I-952	A, Ejemplo 2, T	493	1,04	+++
I-1525	N	535	0,7	++
I-707	A, Ejemplo 2, A, R, AK	491	1,23	+++
I-705	A	526	1,11	++
I-996	AF	510	0,92	++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-995	AF	510	0,92	++
I-1141	Z	558	1,2	++
I-507	AD	466	0,79	++
I-506	AD	466	0,76	++
I-505	Q	516	0,94	++
I-504	Q	502	0,83	++
I-1535	A	515	1,08	+++
I-606	A	546	0,86	++
I-538	AA,T	541	1,28	++
I-1528	A	558	1,26	++
I-1527	A	496	1,16	++
I-1569	A	510	1,2	++
I-1130	A	495	1,26	+++
I-1524	A	469	1,19	++
I-1523	A	496	1,5	++
I-1521	A	506	1,36	++
I-1519	A	557	1,42	++
I-1063	AA,W,T	538	1,17	+++
I-1542	A	475	1,17	+++
I-1514	A	449	1,11	+++
I-1510	A	537	1,34	+++
I-1145	A, Ejemplo 2	543	0,94	++
I-1104	A	508	1,37	++
I-1103	A	508	1,37	++++
I-992	H, R, Ejemplo 2	522	0,73	++
I-1102	A	508	1,36	++++
I-1138	N	496	1,08	++
I-974	N	500	0,94	++
I-851	K, Ejemplo 2, A	526	1,04	+++
I-635	N, R	481	1,07	++
I-539	AA,W,T	542	1,11	++
I-658	A, Ejemplo 2, A	551	1,33	++
I-650	A	538	1,4	++
I-649	A	538	1,4	+++
I-1144	A	544	1,3	++
I-576	A, B	523	1,04	++
I-1461	N	516	1,23	++
I-648	A	538	1,4	++
I-515	A	480	1,07	++
I-514	A	480	1,07	+++
I-513	A	480	1,07	+++
I-967	AD, N, Ejemplo 2	481	0,63	++
I-655	K, Ejemplo 2, AD	477	1,29	++
I-803	A, Ejemplo 2, T	479	0,97	+++
I-574	A, Ejemplo 2, B	481	0,95	+++
I-824	A, N, Ejemplo 2a	550	0,84	+++
I-639	N	551	1,24	++
I-1501	AD	480	1,3	++
I-1499	AD	506	0,9	++
I-1496	A	548	0,63	++
I-1493	A	520	1,02	++
I-1492	A	531	1,19	++
I-1490	A	513	1,15	++
I-1487	A	508	0,64	+++
I-1058	A	510	1,39	+++
I-572	A, Ejemplo 2, B	481	0,96	+

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-589	AH, W, A, Ejemplo 2, T	507	1,07	++
I-703	A	452	0,89	++
I-641	Ejemplo 83, A	544	1,12	++
I-1708	AD	464	0,85	++
I-1468	I-1468	548	0,65	++
I-993	H, R, Ejemplo 2	531	0,84	++
I-640	Ejemplo 83, A	496	1,03	++
I-664	D, Ejemplo 2	532	1,12	++
I-663	D, Ejemplo 2	532	1,12	+
I-492	AD	480	0,81	++
I-1448	AD	529	0,74	++
I-1433	C	581	1,16	++
I-1432	C	513	0,94	++
I-1431	C	487	0,84	++
I-1428	C	583	1,23	++
I-1425	C	563	1,17	++
I-1422	C	583	1,24	++
I-1421	C	568	1,09	++
I-1417	C	487	0,87	++
I-1406	C	583	1,25	++
I-1400	C	554	0,76	++
I-1395	A	521	0,85	++
I-1383	A	514	1,08	++
I-1380	A	531	1,12	++
I-1377	A	477	0,93	++
I-965	A,R	409	0,73	++
I-964	A,R	409	0,79	++
I-989	A	526	1,07	++
I-665	Ejemplo 38, A	536	1,29	++
I-662	D, Ejemplo 2	532	1,11	+
I-1325	O	562	1,35	++
I-1324	O	562	1,3	++
I-1363	O	522	1,16	++
I-1320	O	503	1,16	++
I-1318	O	579	1,42	++
I-1314	O	575	0,9	+++
I-1313	O	575	0,87	+++
I-1307	O	521	0,91	++
I-1295	O	481	1,44	++
I-475	H	509	1,43	++
I-1289	O	467	1,3	++
I-823	N	548	0,85	+++
I-632	S	482	1,06	++
I-1285	O	554	1,57	++
I-1800	H	524	1,2198	++++
I-1801	A, S, AL	514	1,3533	++++
I-814	F	563	1,27	+++
I-627	A	496	1,26	++
I-1257	N	542	1,16	+++
I-1277	N	511	1,09	++
I-1191	N	516	1,09	++
I-1234	N	570	1,09	++
I-950	T, Ejemplo 2, T	493	1	++
I-621	A	478	1,25	++
I-510	A	531	0,9	+
I-706	AD	490	1,33	++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-1232	N	486	0,71	++
I-500	X	489	1,39	+
I-511	A, Ejemplo 2	517	0,9	+
I-531	A	453	1,05	++
I-624	A	492	1,29	+++
I-625	A	504	1,27	++
I-499	N, Ejemplo 2a	478	0,64	+++
I-498	N, Ejemplo 2a	478	0,68	++++
I-1216	N	533	1,2	++
I-1082	N	525	1,59	++
I-1211	N	520	0,85	++
I-1209	N	520	0,72	+++
I-1208	N	534	0,81	++
I-1205	N	553	1,62	++
I-1202	N	477	1,2	++
I-1200	N	463	1,32	+++
I-1199	N	463	1,29	++
I-1197	N	520	0,74	+++
I-1196	N	495	1,19	++
I-1194	N	522	0,68	++
I-1158	N	500	0,77	++
I-1155	N	499	1,31	+++
I-1402	N	507	1,01	++
I-1151	N	520	0,71	+++
I-1149	N	495	1,15	++
I-1146	N	520	0,69	+++
I-1187	N	513	1,37	++
I-615	A	492	1,32	+++
I-614	AD	429	1,14	+
I-620	A	478	1,21	+++
I-469	A	448	1,25	++
I-467	A	486	1,25	++
I-464	A	440	1,24	+++
I-452	E	493	0,76	++
I-449	E	495	0,68	++
I-446	E	516	0,69	++
I-443	E	547	0,68	++
I-440	E	556	0,73	++
I-437	E	539	0,83	++
I-434	E	495	0,66	++
I-431	E	491	0,69	++
I-425	AD	459	1,3	++
I-11	K	488	0,99	+
I-423	A	506	1,41	++
I-422	A	517	1,31	+
I-419	A	534	1,09	++
I-416	E	533	0,85	++
I-51	G	476	0,76	++
I-409	H	557	0,97	++
I-406	H	509	1,32	++
I-403	H	518	1,2	++
I-401	H	557	1,19	++
I-399	H	539	1,73	++
I-393	H	509	1,29	+
I-390	H	518	1,19	++
I-387	H	489	1,14	++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-385	H	486	1,17	++
I-844	H, N	568	0,72	++++
I-369	H	557	0,85	++
I-1214	H	471	0,89	++
I-362	H	513	1,46	+
I-359	H	495	1,32	++
I-350	H	541	1,11	++
I-347	H	504	1,59	++
I-333	H	567	1,18	++
I-330	H	488	1,48	++
I-50	AD	511	0,85	+
I-44	E	480	1,34	++
I-317	A	516	1,78	+++
I-315	A	482	1,75	++
I-314	A	479	1,15	+++
I-312	A	453	1,75	++
I-309	A	484	1,94	++
I-306	A	514	1,33	++
I-304	A	488	1,6	++
I-303	A	482	1,55	++
I-302	A	482	1,54	+++
I-296	A	486	1,61	++
I-294	A	494	1,42	++
I-49	A	461	1,3	+++
I-291	A	542	1,3	++
I-290	K, Ejemplo 2, A	488	1,44	++
I-289	K, Ejemplo 2, A	420	1,24	+++
I-287	A	465	1,15	++
I-284	AD	401	0,96	++
I-283	A	504	1,41	++
I-282	A	515	1,29	++
I-281	A	460	0,98	++
I-280	K, Ejemplo 2, A	464	1,41	++
I-279	AD	415	1,06	++
I-278	P	430	1,34	+
I-277	A	462	1,24	++
I-48	A	447	1,2	++
I-276	A	470	1,45	++
I-274	A	496	1,29	++
I-272	A	474	1,01	++
I-271	A	408	1,08	++
I-268	A	466	1,25	++
I-31	A	472	0,9	++
I-26	A	436	1,19	+
I-267	A	478	1,24	+++
I-266	A	448	1,23	++
I-35	A	428	1,25	++
I-28	A	462	1,35	++
I-1139	A	486	1,46	++++
I-34	A	462	1,33	+
I-264	A	462	1,17	+
I-27	A	436	1,3	++
I-259	A, Ejemplo 2, A	475	0,95	++
I-33	A	462	1,43	++
I-30	A	395	0,76	++
I-29	A	400	1,11	+

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-38	A	412	1,02	++
I-25	A	450	1,49	+++
I-252	A	497	1,29	+++
I-23	X	485	1,3	+++
I-233	K, Ejemplo 2, A	479	1,27	+++
I-232	A	479	1,29	+++
I-230	K, Ejemplo 2, A	465	1,05	++
I-229	K, Ejemplo 2, A	448	1,04	++
I-227	K, Ejemplo 2, A	446	1	+
I-226	K, Ejemplo 2, A	494	1,34	++
I-224	A	498	1,66	+++
I-223	K, Ejemplo 2, A	498	1,39	+++
I-221	K, Ejemplo 2, A	490	1,21	++
I-218	K, Ejemplo 2, A	494	1,32	++
I-214	K, Ejemplo 2, A	494	1,3	+++
I-213	K, Ejemplo 2, A	498	1,52	++
I-212	K, Ejemplo 2, A	478	1,43	+++
I-211	K, Ejemplo 2, A	478	1,42	+++
I-210	K, Ejemplo 2, A	482	1,36	++
I-209	K, Ejemplo 2, A	466	1,26	++
I-206	K, Ejemplo 2, A	462	1,31	++
I-203	K, Ejemplo 2, A	490	1,26	+
I-200	K, Ejemplo 2, A	458	1,37	++
I-197	K, Ejemplo 2, A	458	1,39	++
I-195	K, Ejemplo 2, A	422	1,24	+++
I-194	K, Ejemplo 2, A	408	1,15	++
I-191	K, Ejemplo 2, A	431	0,92	++
I-190	A	448	1,23	+++
I-189	K, Ejemplo 2, A	436	1,32	+++
I-20	A, Ejemplo 2a	459	0,81	++
I-184	A	487	0,95	+++
I-182	A	523	1,07	++
I-19	A,S	446	1,02	++
I-181	A	487	1,01	++
I-179	A	473	0,92	+++
I-178	A	461	1,23	++
I-177	A	461	1,29	++++
I-176	A	462	1,04	++
I-175	A	462	1,04	++++
I-173	A	535	1,11	+++
I-172	A	473	0,93	++
I-18	S	446	0,98	+
I-170	F	515	0,93	+
I-164	A,C	523	1,03	+++
I-160	A	447	0,84	+++
I-158	A	394	1,04	++
I-157	A	460	1,21	+++
I-156	A	470	1,38	+++
I-155	A	434	0,83	++
I-154	A	368	0,9	++
I-153	A	430	1,2	++
I-152	A	486	1,26	++
I-150	A	509	1,44	++++
I-147	A	446	1,0237	++
I-145	A	540	1,5492	++++
I-144	A	540	1,54	++

(Continuación)

Compuestos Nº:	Método	LCMS: (ESI) m/z [M+H]	Tiempo de retención de HPLC/min.	USP7_C150
I-861	A	464	1,1238	+
I-143	A	464	1,1238	++
I-142	A	526	1,4591	++++
I-141	A	526	1,4591	++
I-45	C	549	1,04	+++
I-121	L	501	0,7002	+
I-119	L	487	0,7118	+++
I-13	L	459	1,08	++
I-115	A	499	1,2061	++
I-111	A	523	0,9237	++
I-108	A	501	0,9267	++
I-106	A	523	0,9933	++
I-105	A	399	0,8414	+++
I-102	A	482	0,7118	+
I-4	D	473	1,29	+
I-83	A	483	1,1	++
I-78	A	428	1,058	+++
I-73	A	522	1,4567	+++
I-72	A	472	1,35	++++
I-70	K, Ejemplo 2, A	473	1,08	+++
I-69	A	536	1,59	+++
I-68	A	486	1,46	++++
I-67	K, Ejemplo 2, A	540	1,62	++++
I-66	A	540	1,54	+++
I-65	K, Ejemplo 2, A	490	1,43	++++
I-62	K, Ejemplo 2, A	488	1,35	+
I-61	K, Ejemplo 2, A	438	1,19	+++
I-60	K, Ejemplo 2, A	502	1,51	+
I-59	K, Ejemplo 2, A	452	1,35	+++
I-57	A	410	1	+++
I-55	A	589	1,14	++
I-1	A	410	1,03	+++

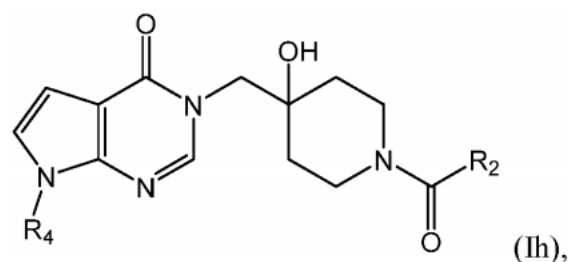
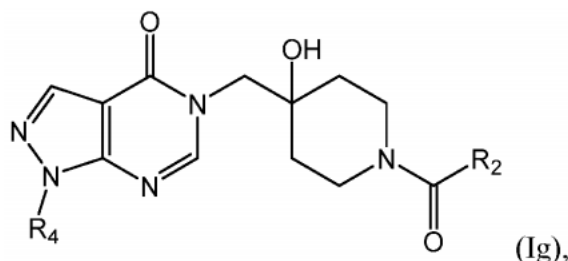
Equivalentes

[0610] Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar, utilizando no más que la experimentación de rutina, numerosos equivalentes a las realizaciones específicas descritas específicamente aquí. Se pretende que dichos equivalentes estén abarcados en el alcance de las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la Fórmula (Ig) o (Ih):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ u -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

R₄ es (C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₃) alquilenio-arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, CD₃, o heterociclilo, donde el arilo, heteroarilo, heterociclilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituido con uno o más R₁₂;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃) alquilenio-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄) alquilenio-arilo, -(C₀-C₄) alquilenio-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilenio-O-arilo, -(C₀-C₄) alquilenio-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃) alquilenio-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquilenio, arilo, heteroarilo, y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉; o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

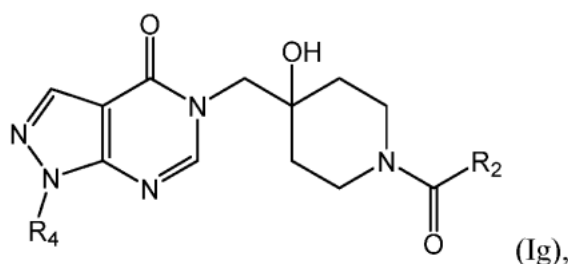
cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alquilenio, (C₂-C₆) alquiniilo, -(C₀-C₃) alquilenio-arilo, -(C₀-C₄) alquilenio-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquilenio-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquilenio-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquilenio, alquiniilo, alquilenio, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -

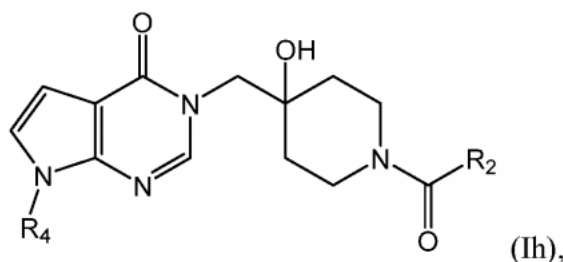
$\text{NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$, $\text{NR}_{14}\text{SO}_q\text{R}_{10}$, $\text{NR}_{14}\text{COR}_{10}$, halógeno, $\text{-P}(\text{O})((\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ alquilo})_2$, $\text{-P}(\text{O})(\text{arilo})_2$, $\text{-SiMe}_3\text{SF}_5$ o -OH ,
 en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{13} ;
 cada R_{13} es independientemente en cada caso seleccionado de D, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ haloalquilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi,
 halógeno, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo haloalcoxi, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR_{14} , $\text{-C}(\text{O})\text{R}_{14}$,
 $\text{-C}(\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{-NR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{-S}(\text{O})_q\text{R}_{14}$, $\text{-NR}_{14}\text{S}(\text{O})_q\text{R}_{15}$, $\text{-S}(\text{O})_q\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{-NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$, $\text{-NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{OR}_{15}$,
 $\text{-P}(\text{O})((\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ alquilo})_2$, $\text{-P}(\text{O})(\text{arilo})_2$, $\text{-SiMe}_3\text{SF}_5$ o -CN , en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo
 están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $\text{-NR}_{14}\text{C}(\text{O})\text{R}_{15}$, -OH , -CN , $\text{-C}(\text{O})\text{R}_{14}$ o $\text{-CNR}_{14}\text{R}_{15}$;
 o dos R_{13} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;
 o dos R_{13} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;
 o dos R_{13} junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;
 cada R_{14} y R_{15} son independientemente en cada caso seleccionado de H, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinilo,
 $\text{-(C}_1\text{-C}_4) \text{ alquilen-(C}_3\text{-C}_8) \text{ cicloalquilo}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_4) \text{ alquilen-heterociclilo}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_4) \text{ alquilen-arilo}$, $\text{-(C}_0\text{-C}_4) \text{ alquilen-heteroarilo}$,
 o -CN , en donde alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilen, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R_{16} ;
 o R_{14} y R_{15} juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R_{16} ;
 cada R_{16} es independientemente en cada caso seleccionado de D, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alquilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquenilo, $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alquinilo, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ haloalquilo,
 $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alcoxi, $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ haloalcoxi, $\text{-C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_3) \text{ alquilo}$, $\text{-NHC}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_4) \text{ alquilo}$, -CN , $\text{-CH}_2\text{CN}$, oxo, $\text{-S}(\text{O})_q(\text{C}_1\text{-C}_6) \text{ alquilo}$, o -OH ;
 o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;
 o dos R_{16} juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;
 p es 0, 1 o 2; y cada q es 0, 1 o 2;
 en donde arilo es fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenilenilo, fenanrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo o tetrahidrobenzoanilenilo;
 heteroarilo es un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos del anillo restantes C, en donde cuando un grupo heteroarilo contiene dos anillos fusionados, los anillos fusionados pueden ser opcionalmente un anillo saturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente insaturado;
 ciclocicloalquiloxilalco, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, tiozolidinilo, piranilo, tiopiranilo, tetrahidropiranilo, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiomorfolinilo S-óxido, tiomorfolinilo S-dióxido, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo y homotropanilo; y
 espiroheterociclilo es un espirociclo en donde al menos uno de los anillos es un heterociclo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ig):



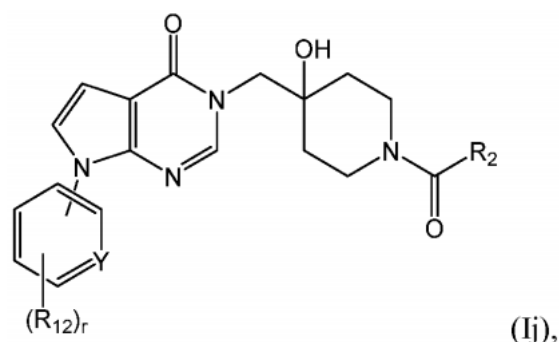
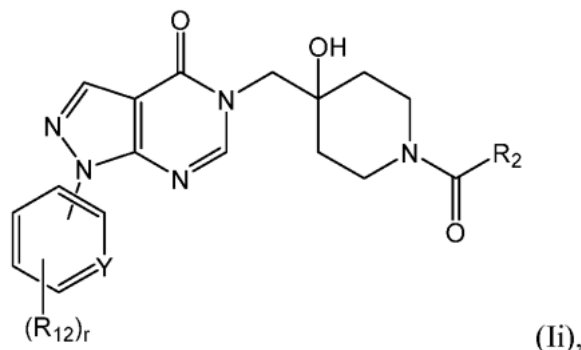
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ih):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene la Fórmula (Ii) o (Ij):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

Y es CH o N;

R₂ es (C₁-C₈) alquilo, arilo, heteroarilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, -NR₁₀R₁₁ o -OR₁₀, en donde alquilo, arilo, cicloalquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₈;

cada R₈ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, -(C₁-C₃)-alquileo-O(C₁-C₆) alquilo, -(C₀-C₄)-alquileo-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-heteroarilo, (C₃-C₁₀)cicloalquilo, heterociclilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-arilo, -(C₀-C₄)-alquileo-O-heteroarilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S-heteroarilo, halógeno, -CN, -C(O)R₁₀, -CO(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, -(C₀-C₃)-alquileo-NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)C(O)R₁₁, -NR₁₀C(O)NR₁₀R₁₁, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃, SF₅ o -OH, en donde alquilo, alquileo, arilo, heteroarilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

o dos R₈ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₉;

cada R₉ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, halógeno, arilo, -OH, -CN, -C(O)R₁₀, -C(O)NR₁₀R₁₁, -NR₁₀C(O)R₁₁, -NR₁₀R₁₁, -S(O)_qR₁₀, -S(O)_qNR₁₀R₁₁, -NR₁₀S(O)_qR₁₁, oxo, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃, SF₅ -O-arilo, CN, o -O-heteroarilo, en donde alquilo, arilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, halógeno, arilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -OH o -CN;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo;

o dos R₉ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo (C₃-C₁₀) cicloalquilo;

cada R₁₀ y R₁₁ es independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquino, -(C₀-C₃) alquileo-arilo, -(C₀-C₄) alquileo-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alquileo-heterociclilo, -(C₀-C₄) alquileo-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alqueno, alquino, alquileo, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) haloalcoxi, (C₃-C₈)cicloalquilo, heterociclilo, arilo, -S(O)_q(C₁-C₃) alquilo, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -

NR₁₄C(O)R₁₅ halógeno, -OH o -CN;

o R₁₀ y R₁₁ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de oxo, -C(O)(C₁-C₃) alquilo o -CNR₁₄NR₁₅;

cada R₁₂ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₃-C₈)cicloalquilo, arilo, heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-heterociclilo, -O-(C₃-C₈)cicloalquilo, -S(O)_qR₁₀, -(CH₂)_pC(O)OR₁₀, -C(O)NR₁₄R₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₀, -NR₁₄SO_qR₁₀, -NR₁₄COR₁₀, halógeno, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃SF₅ o -OH, en donde alquilo, arilo, heteroarilo y cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₃;

cada R₁₃ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, halógeno, (C₁-C₆) alquilo haloalcoxi, (C₁-C₆) hidroxialquilo, heterociclilo, heteroarilo, arilo, -OR₁₄, -C(O)R₁₄, -C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄R₁₅, -S(O)_qR₁₄, -NR₁₄S(O)_qR₁₅, -S(O)_qNR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)NR₁₄R₁₅, -NR₁₄C(O)OR₁₅, -P(O)((C₁-C₆) alquilo)₂, -P(O)(arilo)₂, -SiMe₃, SF₅ o -CN, en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heterociclilo y heteroarilo están sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre (C₁-C₆) alquilo, -NR₁₄C(O)R₁₅ -OH, -CN, -C(O)R₁₄, o -CNR₁₄R₁₅;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

o dos R₁₃ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo heteroarilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆; o dos R₁₃ junto con el carbono al que están unidos pueden formar un espiroheterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₄ y R₁₅ son independientemente en cada caso seleccionado de H, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, -(C₁-C₄) alqueno-(C₃-C₈)cicloalquilo, -(C₀-C₄) alqueno-heterociclilo, -(C₀-C₄) alqueno-arilo, -(C₀-C₄) alqueno-heteroarilo, o -CN, en donde alquilo, alquinilo, alqueno, alqueno, cicloalquilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos con uno o más R₁₆;

o R₁₄ y R₁₅ juntos forman un anillo heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o más R₁₆;

cada R₁₆ es independientemente en cada caso seleccionado de D, (C₁-C₆) alquilo, (C₂-C₆) alqueno, (C₂-C₆) alquinilo, (C₁-C₆) haloalquilo, (C₁-C₆) alcoxi, (C₁-C₆) haloalcoxi, -C(O)(C₁-C₃) alquilo, -NHC(O)(C₁-C₄) alquilo, -CN, -CH₂CN, oxo, -S(O)_q(C₁-C₆) alquilo, o -OH;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo de arilo;

o dos R₁₆ juntos cuando están en carbonos adyacentes forman un anillo espiroheterociclilo;

p es 0, 1 o 2;

cada q es 0, 1 o 2 y

r es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

en donde

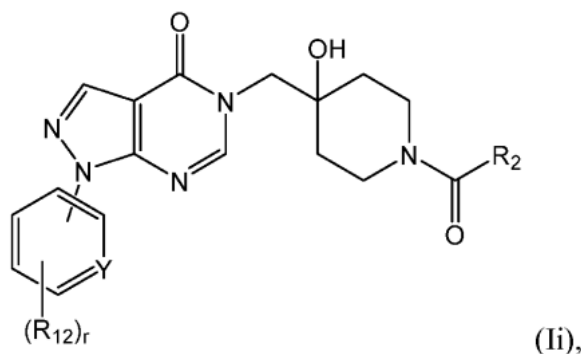
arilo es fenilo, bifenilo, naftilo, antraceno, fenilenilo, fenanrenilo, indanilo, indenilo, tetrahidronaftalenilo o tetrahydrobenzoanilenilo;

heteroarilo es un radical aromático monocíclico monovalente de 5 a 24 átomos en el anillo o un radical aromático policíclico, que contiene uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de N, O o S, siendo los átomos del anillo restantes C, en donde cuando un grupo heteroarilo contiene dos anillos fusionados, los anillos fusionados pueden ser opcionalmente un anillo saturado o parcialmente saturado fusionado con un anillo completamente insaturado;

heterociclilo incluye oxetanilo, azetadinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, pirrolidinilo, oxazolinilo, oxazolidinilo, tiazolinilo, tiazolidinilo, piranilo, tiopirano, tetrahidropirano, dioxalinilo, piperidinilo, morfolinol, morfoliniloóxido de tiomorfolinilo S, dióxido de tiomorfolinilo S, piperazinilo, azepinilo, oxepinilo, diazepinilo, tropanilo, oxazolidinonilo y homotropinilo;

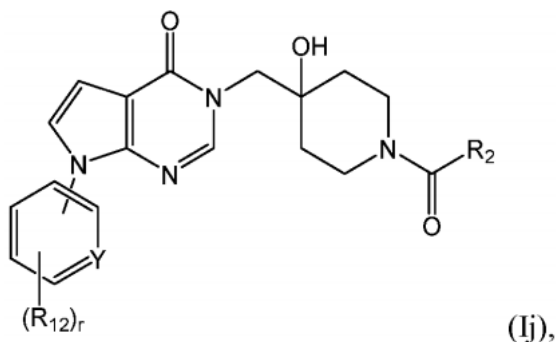
y espiroheterociclilo es un espirociclo en donde al menos uno de los anillos es un heterociclo.

5. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (Ii):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 4, que tiene la Fórmula (Ij):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 5-((1-(1-acrilolacetidina-2-carbonilo)-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(bifenilo-4-ilo)-1*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-(5*H*)-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es N-(2-{4-[4-hidroxi-4-((1-metilo-4-oxo-1*H*,4*H*,5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-5-ilo)metilo)piperidina-1-carbonilo]fenilo}fenilo)eteno-1-sulfonamida, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 5-({1-[(3*S*)-4,4-difluoro-3-(1*H*-pirazol-1-ilo)butanoílo]-4-hidroxipiperidina-4-ilo)metilo)-1-(4-fluorofenilo)-1*H*,4*H*,5*H*-pirazolo-[3,4-*d*]pirimidina-4-ona, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(4-fluorofenilo)-5-({4-hidroxi-1-[(1*R*, 4*R*)-4-[(1-metilo-1*H*-pirazol-3-ilo)oxi]ciclohexanocarbonilo]piperidina-4-ilo)metilo)-1*H*,4*H*,5*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es 1-(4-(3,3-difluorociclobutoxi)fenilo)-5-((4-hidroxi-1-(1-metilciclopropano-1-carbonilo)piperidina-4-ilo)metilo)-1,5-dihidro-4*H*-pirazolo[3,4-*d*]pirimidina-4-ona, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Una composición farmacéutica que comprende, un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, y una sustancia farmacéuticamente aceptable.