Industria y Co
SUPERINTEN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-249372- -00000-0000
Fecha: 2013-10-21 16:37:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

PCT-FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. _____

22. TITULO ***PIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS***

CLASIFICACION INTERNACIONAL

SOLICITANTE ***ORIGENIS GMBH***

DOMICILIO ***MARTINSRIED, ALEMANIA***

APODERADO ***JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS***

Bogotá, D.C.,

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

de radicación

No. 13-249372- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:37:15 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒Patente de invención ☒Capítulo I	☐Patente de Modelo de Utilidad ☐Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/001737	Fecha	23/04/2012
Publicación Internacional No.	WO2012/143144 A1	Fecha	26/10/2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

PIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

5 SOLICITANTE (S) ☐Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
ORIGENIS GMBH			[1]

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN0	Am Klopferspitz 19a 82152	No. TELÉFONO	
CIUDAD	MARTINSRIED	CORREO ELECTRÓNICO	
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	ALEMANIA
PAÍS DE RESIDENCIA	ALEMANIA		

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. ALMSTETTER,	Michael	DE
2. THORMANN,	Michael	DE
3. TREML,	Andreas	DE
4. TRAUBE,	Nadine	DE

DIRECCIÓN DE CORREOELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
ALEMANIA		MARTINSRIED	Am Klopferspitz 19a 82152
ALEMANIA		MARTINSRIED	Am Klopferspitz 19a 82152
ALEMANIA		MARTINSRIED	Am Klopferspitz 19a 82152
ALEMANIA		MARTINSRIED	Am Klopferspitz 19a 82152

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)

☐Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9 ☐REPRESENTANTE LEGAL ☒APODERADO

APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS	JAIME EDUARDO	C.C .19.270.955 T.P .43.308 C.S.J.

DIRECCIÓN	Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	No. TELÉFONO	2444096
CIUDAD	BOGOTA D.C.	CORREO ELECTRÓNICO	mde@mdelaw.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/517,582	21/04/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☒ NO

Nota:En caso afirmativodeberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☒ NO

Nota:En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13	REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota:En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐
Universidades públicas o privadas ☐
Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*

JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS
APODERADO

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — N° de folios: 374
2. ☒ Reivindicaciones — N° Reivindicaciones: 29
3. ☒ Dibujos y/o figuras — N° folios: 1
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas empresas
☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.
☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas
☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro
☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☐ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

PIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes.

Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteína cinasas constituyen una gran familia de enzimas estructuralmente relacionadas que son responsables del control de una variedad de procesos de transducción de señales en las células (véase, por ejemplo, Hardie y Hanks, The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, Calif., 1995). Se piensa que las proteína cinasas han evolucionado desde un gen ancestral común debido a la conservación de su estructura y función catalítica. Casi todas las cinasas contienen un dominio catalítico de 250-300 aminoácidos similar. Las cinasas se pueden categorizar en familias por los sustratos que fosforilan (por ejemplo, proteína-tirosina, proteína-serina/treonina, lípidos, etc.). Se han identificado

motivos de secuencia que corresponden generalmente a cada una de estas familias (véanse, por ejemplo, Hanks y Hunter, (1995), FASEB J. 9:576-596; Knighton et al., (1991), Science 253:407-414; Hiles et al., (1992), Cell 70:419-429; Kunz et al., (1993), Cell 73:585-596; Garcia-Bustos et al., (1994), EMBO J. 13:2352-2361).

Muchas enfermedades están asociadas con respuestas celulares anormales disparadas por sucesos mediados por proteína cinasas. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, trastornos de la piel, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas. Como consecuencia, ha habido un esfuerzo sustancial en la química médica por encontrar inhibidores de proteína cinasas para uso como agentes terapéuticos.

SYK - Tirosina cinasa de bazo

Se sabe que Syk desempeña un papel esencial en la respuesta inmunitaria adaptativa y en la señalización de células inmunitarias. Hallazgos recientes demuestran de forma impresionante una variedad de otras funciones biológicas como adhesión celular, reconocimiento inmunitario innato, maduración de osteoclastos, activación plaquetaria y desarrollo vascular (Moscai, A. et al., Nat Rev Immunol, 10:387 - 402, 2010). Syk se asocia con una variedad de receptores de células inmunitarias (mastocitos, linfocitos B, macrófagos y neutrófilos) y células no inmunitarias (osteoclastos, células de cáncer de mama), y orquesta diversos procesos celulares diferentes, incluyendo la producción de citocinas, la resorción ósea y la

fagocitosis. Debido a la interacción con inmunorreceptores y receptores acoplados a G, Syk no sólo funciona como una proteína cinasa sino también como un adaptador proteico verdadero, y por lo tanto se convirtió en paradigma central en la señalización de células inmunitarias.

La señalización mediada por motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM) ha surgido como un suceso principal en rutas de señalización responsables de las patologías humanas. La señalización mediada por ITAM y mediada por hemITAM es responsable de la transmisión de señales de activación iniciadas en receptores inmunitarios clásicos tales como receptores de linfocitos T, receptores de linfocitos B, receptores de Fc en células inmunitarias, y en GPVI y FcgammaRIIa en plaquetas hacia moléculas intracelulares aguas abajo tales como Syk y ZAP-70 (Underhill, D. M y Goodridge, H. S., Trends Immunol., 28:66-73, 2007), pero también además con factores que contienen hemITAM, tales como CLEC7A y otras lectinas de tipo C.

La unión de un ligando a un receptor que contiene ITAM dispara sucesos de señalización que permiten el reclutamiento de proteínas de una familia de tirosina cinasas no receptoras denominada la familia Src. Estas cinasas fosforilan restos de tirosina en la secuencia de ITAM, una región con la que interaccionan los dominios SH2 en tándem en Syk o ZAP-70.

Syk, junto con Zap-70, es un miembro de la familia Syk de proteína tirosina cinasas. La interacción de Syk o ZAP-70 con secuencias de ITAM difosforiladas induce un cambio de conformación en las cinasas que permite la fosforilación de tirosina de la propia cinasa. Los miembros de la familia Syk fosforilados activan una multitud de proteínas de la ruta de señalización aguas abajo que incluyen dominios de

homología 2 de Src (SH2). Las parejas de unión directa de Syk son miembros de la familia VAV, fosfolipasa C gamma (PLCgamma, PLCgamma 2), fosfoinositida 3-cinasas (PI3Ks), miembros de la familia de proteínas específicas de leucocitos que contienen el dominio SH2 (SLP-76 o SLP-65). Otros intermedios de la señalización son p38, Janus cinasa (JNK), familia de homólogos de RAS (RHO), Ca++, diacilglicerol DAG, familia TEC, complejo del dominio de reclutamiento de caspasa - linfoma 10 de linfocitos B - proteína 1 de translocación de linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (CARD-BCL-10-MALT1), proteína tirosina cinasa 2 (PYK2), factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), proteína cinasa C (PKC), proteína liberadora de RAS guanilo (RASGRP), cinasa regulada por señal extracelular (ERK), AKT, familia NLR, inflamasoma de la proteína 3 que contiene el dominio de pirina (NLRP3), familia NLR y factor nuclear kappaB (NFkappaB) y factores en las rutas de señalización canónicas y no canónicas. Estos contribuyen a una variedad de respuestas celulares como cambios citoesqueléticos, producción de ROS, diferenciación, proliferación, supervivencia de células y liberación de citocinas.

Syk, como mediador clave de la señalización inmunorreceptora y no inmunorreceptora en un hospedante de células inflamatorias, se identifica como un jugador clave en la patogénesis de una variedad de enfermedades y trastornos atribuidos a señalización disfuncional, incluyendo enfermedades autoinmunitarias tales como artritis reumatoide, lupus sistémico, esclerosis múltiple, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica inmunitaria, y trombocitopenia inducida por heparina, trastornos gastrointestinales funcionales, asma, trastornos alérgicos, choque anafiláctico y arterioesclerosis (Riccaboni, M. et

al., DDT, 15:517 - 529, 2010). De forma interesante, se piensa que muchas de las enfermedades mencionadas anteriormente se producen a través de la reticulación de los receptores de Fc mediante anticuerpos que, vía Syk, activan una cascada de señalización en mastocitos, basófilos y otras células inmunitarias que da como resultado la liberación de mediadores celulares responsables de reacciones inflamatorias. La liberación de mediadores y la producción de citocinas en reacciones alérgicas e inflamatorias dependientes de la estimulación de IgE a partir de mastocitos y basófilos se puede controlar inhibiendo la actividad de cinasa de Syk (Rossi, A. B. et al., J Allergy Clin Immunol., 118:749-755, 2006). En trombocitopenia inmunitaria, las plaquetas unidas a anticuerpos se aclaran mediante el bazo mediante un proceso mediado por el receptor de Fc/ITAM/Syk (Crow, A. R. et al., Blood, 106:abstract 2165, 2005). La trombocitopenia inducida por fármacos, provocada por complejos inmunitarios de heparina-factor 4 plaquetario que activan FcgammaRIIa de las plaquetas, también implica señalización de Syk aguas abajo de la implicación del receptor (Reilly, M. P., Blood, 98:2442-2447, 2001).

También se ha mostrado que Syk media la señalización mediante clases de receptores que no contienen motivos ITAM convencionales como integrinas y lectinas (Kerrigan, A. M. et al., Immunol. Rev., 234:335-352, 2010). Además, Syk desempeña un papel importante en el reconocimiento de patógenos como hongos, bacterias y virus (Hughes, C. E., et al., Blood, 115:2947-2955, 2010; Geijtenbeek, T. B. et al., Nat Rev Immunol, 9:465-479, 2009). El mecanismo de activación de Syk mediante agonistas plaquetarios mediados por integrinas induce la señalización de integrinas dentro-fuera, dando como resultado la unión de fibrinógeno y la

agregación plaquetaria. Esto inicia la señalización fuera-dentro, que produce la estimulación adicional de plaquetas. Syk se activa durante ambas fases de la señalización de integrinas, y se muestra que la inhibición de Syk inhibe la adhesión plaquetaria a proteínas inmovilizadas (Law, D. A. et al., Blood, 93:2645-2652, 1999). La liberación de ácido araquidónico y serotonina y la agregación plaquetaria inducida por colágeno se ven notablemente inhibidas en plaquetas derivadas de ratones deficientes en Syk (Poole, A. et al., EMBO J., 16:2333-2341, 1997). De este modo, los inhibidores de Syk también pueden poseer acción anticoagulante.

Debido al papel que Syk desempeña en activaciones plaquetarias inducidas por Ig, es de interés en arteriosclerosis y restenosis. La arteriosclerosis es una clase de enfermedades caracterizada por el engrosamiento y endurecimiento de las paredes arteriales de los vasos sanguíneos. Aunque todos los vasos sanguíneos son susceptibles a esta afección degenerativa grave, la aorta y las arterias coronarias que sirven al corazón se ven afectadas muy a menudo. La arteriosclerosis es de importancia clínica profunda, puesto que puede incrementar el riesgo de ataques cardíacos, infartos de miocardio, apoplejías, y aneurismas.

El tratamiento tradicional para la arteriosclerosis incluye procedimientos de recanalización vascular para bloqueos menos graves, y cirugía de derivación coronaria para bloqueos importantes. Un defecto serio de los procedimientos intravasculares es que, en un número significativo de individuos tratados, algunos o todos los vasos tratados sufren restenosis (es decir, reestrechamiento). Aunque no se han determinado los procesos hormonales y celulares exactos que promueven la

restenosis, se piensa que la restenosis es debida en parte a lesión mecánica a las paredes de los vasos sanguíneos provocada por el catéter de balón u otro dispositivo intravascular. En respuesta a esta lesión, las plaquetas adherentes, los macrófagos infiltrantes, los leucocitos, o las propias células del músculo liso liberan factores de crecimiento derivados de células, tales como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), con proliferación y migración subsiguientes de células de músculo liso (SMCs) de la capa media a través de la lámina elástica interna hacia el área de la íntima de los vasos. La proliferación e hiperplasia posterior de las SMCs de la íntima, y, muy significativamente, la producción de grandes cantidades de matriz extracelular durante un período de tres a seis meses, dan como resultado el llenado y el estrechamiento del espacio vascular, suficiente para obstruir significativamente el flujo sanguíneo.

Además del papel que Syk desempeña en activaciones plaquetarias inducidas por Ig, Syk desempeña un papel muy importante en la señalización mediada por colágeno. La proteína adhesiva principal responsable de la adhesión y activación de plaquetas es el colágeno. El colágeno es una proteína filamentosa contenida en las capas fibróticas de ateromas que se expone a la sangre durante la ruptura de las placas. El colágeno funciona inicialmente uniéndose al factor de von Willebrand, que une a las plaquetas mediante la unión a GPIb de la membrana plaquetaria. El colágeno funciona en segundo lugar acoplándose a los dos receptores de colágeno en plaquetas, GPVI e integrina alfa2beta1.

GPVI existe en las membranas plaquetarias como un complejo con FcRgamma, una interacción requerida para la expresión de GPVI. La activación de FcgammaRIIa en plaquetas da como resultado un cambio en la forma de las

plaquetas, secreción y trombosis. La señalización mediante el complejo GPVI/FcRgamma se inicia mediante la fosforilación de tirosina del dominio ITAM de FCRgamma, seguido del reclutamiento de Syk. La activación de GPVI conduce a la inducción de múltiples funciones plaquetarias, incluyendo: activación de integrinas alfa2beta1 para lograr la adhesión plaquetaria firme, y GP IIb-IIIa, que media la agregación plaquetaria y el crecimiento de trombosis; secreción de plaquetas, que permite el suministro de proteínas inflamatorias tales como CD40L, RANTES y TGFbeta a la pared de los vasos; y la expresión de selectina P, que permite el reclutamiento de leucocitos. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de Syk pueden inhibir sucesos trombóticos mediados por la adhesión, activación y agregación plaquetarias.

Se ha dado a conocer que la fosforilación de tirosina de proteína intracelular (activación) inducida por estimulación de un receptor para anticuerpo IgG, FcgammaR, y la fagocitosis mediada por FcgammaR son inhibidas considerablemente en macrófagos derivados de ratones deficientes en Syk (Crowley, M. T. et al., J. Exp. Med., 186:1027-1039, 1997). Esto sugiere que Syk tiene un papel notablemente importante en la fagocitosis de macrófagos mediada por FcgammaR.

También se ha dado a conocer que un oligonucleótido antisentido de Syk suprime la inhibición de la apoptosis de eosinófilos inducida por GM-CSF (Yousefi, S. et al., J. E. Med., 183:1407-1414, 1996), mostrando que Syk es esencial para la señal prolongadora de la vida de eosinófilos provocada por GM-CSF y similar. Puesto que la prolongación de la vida de los eosinófilos está estrechamente relacionada con la transición de enfermedades a un estado crónico en trastornos alérgicos, tales como asma, los

inhibidores de Syk también pueden servir como agentes terapéuticos para la inflamación eosinofílica crónica.

Syk es importante para la activación de linfocitos B vía un receptor de antígeno de linfocitos B, y está implicada en el metabolismo de fosfatidilinositol y en el incremento en la concentración de calcio intracelular provocado por la estimulación del receptor de antígeno (Hutchcroft, J E. et al., J. Biol. Chem., 267:8613-8619, 1992; y Takata, M. et al., EMBO J., 13:1341-1349, 1994). De este modo, los inhibidores de Syk se pueden usar para controlar la función de linfocitos B, y, por lo tanto, se espera que sirvan como agentes terapéuticos para enfermedades relacionadas con anticuerpos.

Syk se une a un receptor de antígeno de linfocitos T, sufre rápidamente fosforilación de tirosina mediante reticulación del receptor, y actúa sinérgicamente sobre señales intracelulares mediadas por Src tirosina cinasas tales como Lck (Couture, C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91:5301-5305, 1994; y Couture, C. et al., Mol. Cell. Biol., 14:5249-5258, 1994). Syk está presente en poblaciones de linfocitos T maduros, tales como linfocitos T gammadelta intraepiteliales y linfocitos T alfabeta sin tratamiento, y se ha dado a conocer que es capaz de fosforilar múltiples componentes de la cascada de señalización de TCR (Latour, S. et. al., Mol Cell Biol., 17:4434-4441, 1997). Como consecuencia, los inhibidores de Syk pueden servir como agentes para inhibir la inmunidad celular mediada por el receptor de antígeno de linfocitos T.

Recientes estudios de hibridación genómica comparativos han identificado a Syk como otro gen importante en la patogénesis del linfoma de células de manto (MCL) (Chen, R. et al. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Edición Tras la

Reunión), Vol. 25, No 18S (Junio 20 Suplemento), 2007: 8056). MCL representa el 5-10% de todos los linfomas no de Hodgkin, y es una forma de linfoma difícil de tratar. Tiene el peor pronóstico entre los linfomas de linfocitos B, con una supervivencia media de tres años. Se ha dado a conocer que Syk está sobreexpresada en MCL (Rinaldi, A, et. al, Br. J. Haematol, 2006; 132:303-316), y que media señales de supervivencia de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) en linfomas no de Hodking foliculares, de células de manto, de Burkitt, y de linfocitos B grandes difusos (Leseux, L., et. al, Blood, 2006; 108:4156-4162).

Varias líneas de pruebas sugieren que muchos linfomas de linfocitos B dependen de las señales de supervivencia mediadas por el receptor de linfocitos B (BCR). La señalización de BCR induce oligomerización del receptor y fosforilación de motivos activados basados en tirosina de inmunorreceptores de Igalfa y beta por las cinasas de la familia SRC. La fosforilación de ITAM da como resultado el reclutamiento y activación de Syk, que inicia sucesos aguas abajo y amplifica la señal de BCR original. Dado el papel de la señalización tónica de los BCR en linfocitos B normales y en la supervivencia dependiente de Syk de estirpes celulares de linfomas no de Hodgkin in vitro (Chen, L., et. al, Blood, 2006; 108:3428-3433), la inhibición de Syk es una diana de tratamiento lógica prometedora para ciertos linfomas de linfocitos B y para leucemia linfocítica crónica (CLL) (Stefania Gobessi, Luca Laurenti, Pablo Longo, Laura Carsetti, Giuseppe Leone, Dimitar G. Efremov, Constitutive activation of the protein tyrosine kinase Syk in Chronic Lymphocytic Leukemia B-cells, Blood, 2007, 110, Abstract 1123). Datos recientes muestran que la administración de un inhibidor de multicinasas, que inhibe Syk, puede tener actividad clínica significativa en

pacientes con CLL (Friedberg J W et al, Blood 2008; 112(11), Abstract 3).

Se ha descrito el potencial oncogénico de Syk en un número de diferentes marcos. Clínicamente, la sobreexpresión de Syk se da a conocer en el linfoma de células de manto (Rinaldi, A, et. al, Br. J. Haematol., 2006; 132:303-316), y la proteína de fusión TEL-Syk (leucemia de ETS translocada) generada por una translocación cromosómica (t(9;12)(q22;p12)) conduce a una mayor actividad de Syk y está asociada con síndrome mielodisplásico (Kuno, Y., et. al, Blood, 2001; 97:1050-1055). La leucemia es inducida en ratones transfiriendo de forma adoptiva células de médula ósea que expresan TEL-Syk humana (Wossning, T., JEM, 2006; 203:2829-2840). Además, en células de médula ósea primarias de ratón, la sobreexpresión de Syk da como resultado el crecimiento independiente de IL-7 en cultivo (Wossning, T., et al, JEM, 2006; 203:2829-2840).

De forma interesante, la señalización de Syk parece ser necesaria para el desarrollo y supervivencia de linfocitos B en seres humanos y en ratón. La pérdida inducible del receptor de linfocitos B (Lam, K., et. al, Cell, 1997; 90:1073-1083) o Igalfa (Kraus, M., et. al, Cell, 2004; 117:787-800) da como resultado la pérdida de linfocitos B periféricos en ratones. La sobreexpresión de la proteína tirosina fosfatasa PTP-RO, que se sabe que regula negativamente la actividad de Syk, inhibe la proliferación e induce apoptosis en estirpes celulares derivadas de linfomas no de Hodgkin (Chen, L., et. al, Blood, 2006; 108:3428-3433). Finalmente, los linfomas de linfocitos B raramente muestran pérdida de la expresión de BCR, y la terapia antiidiotípica raramente conduce a resistencia (Kuppers, R. Nat Rev Cancer, 2005; 5:251-262).

El acoplamiento del receptor de linfocitos B específico para el antígeno (BCR) activa múltiples rutas de señalización que finalmente regulan el estado de activación de las células, promoviendo la supervivencia y la expresión clonal. La señalización a través del BCR se hace posible por su asociación con otros dos miembros de la superfamilia de inmunoglobulinas, Igalfa e Igbeta, poseyendo cada una un motivo de activación basado en inmunotirosina (ITAM) (Jumaa, Hendriks et al. Annu Rev Immunol 23: 415-45 (2005). El dominio de ITAM se fosforila directamente por las cinasas de la familia de Src en respuesta al acoplamiento de BCR. Syk se acopla con y fosforila el ITAM, un proceso que potencia su actividad de cinasa, dando como resultado la autofosforilación de Syk y la fosforilación de tirosina de múltiples sustratos aguas abajo (Rolli, Gallwitz et al. Mol Cell 10(5): 1057-69 (2002). Esta ruta de señalización es activa en linfocitos B, comenzando en la transición desde la etapa de desarrollo pro-linfocito B hasta pre-linfocito B, cuando se expresa el pre-BCR recientemente formado. De hecho, el desarrollo de linfocitos B se detiene en la etapa de pro-linfocito B en ratones carentes de Syk (Cheng, Rowley et al. 1995; Turner, Mee et al. Nature 378(6554): 303-6 (1995). La pérdida inducible del receptor de linfocitos B (Lam, Kuhn et al. Cell 90(6): 1073-83 (1997) o Igalfa (Kraus, Alimzhanov et al. Cell 117(6): 787-800 (2004) da como resultado la pérdida de linfocitos B periféricos en ratones. Los linfocitos B humanos también parecen necesitar Syk para la proliferación y supervivencia. La sobreexpresión de la proteína tirosina fosfatasa PTP-RO, un regulador negativo de la actividad de Syk, inhibe la proliferación e induce la apoptosis en estirpes celulares derivadas de linfomas no de Hodgkin (NHL) (Chen, Juszczynski et al. Blood 108(10): 3428-33 (2006). El

silenciamiento de Syk por siRNA en la estirpe celular de NHL SUDHL-4 conduce a un bloqueo en la transición G1/S del ciclo celular (Gururaj an, Dasu et al. J Immunol 178(1): 111-21 (2007). Juntos, estos datos sugieren que la señalización de Syk es necesaria para el desarrollo, proliferación, e incluso supervivencia de linfocitos B humanos y de ratón.

Por el contrario, se ha descrito el potencial oncogénico de Syk en un número de diferentes marcos. Clínicamente, la sobreexpresión de Syk se da a conocer en el linfoma de células de manto (Rinaldi, Kwee et al., Br J Haematol 132(3):303-316 (2006), y la proteína de fusión TEL-Syk (leucemia de ETS translocada) generada por una translocación cromosómica (t(9;12)(q22;p12)) conduce a una mayor actividad de Syk y está asociada con síndrome mielodisplásico (Kuno, Abe, et al., Blood, 97(4):1050-1055 (2001). La leucemia es inducida en ratones mediante la transferencia adoptiva de células de médula ósea que expresan TEL-Syk humana (Wossning, Herzog, et al., J Exp Med 203(13):2829-2840 (2006). Además, en células de médula ósea primarias de ratón, la sobreexpresión de Syk da como resultado el crecimiento independiente de IL-7 en cultivo (Wossning, Herzog et al., 2006). Consistentemente, se ha dado a conocer que Syk media señales de supervivencia de mTOR (diana de rapamicina en células de mamífero) en NHL foliculares, de células de manto, de Burkitt, y de linfocitos B grandes difusos (Leseux, Hamdi et al., Blood,; 108(13):4156-62 (2006). Estudios recientes adicionales también sugieren que las señales de supervivencia dependientes de Syk pueden desempeñar un papel en cánceres de linfocitos B, incluyendo DLBCL, linfoma de células de manto y linfoma folicular (Gururajan, Jennings et al. 2006; Irish, Czerwinski et al. J Immunol 176(10): 5715-9 (2006)).

Dado el papel de la señalización tónica de los BCR en linfocitos B normales y en la supervivencia dependiente de Syk de estirpes celulares de NHL in vitro, la inhibición de Syk puede ser prometedora para el tratamiento de ciertos linfomas de linfocitos B.

Recientemente, se dio a conocer que R406 (Rigel Pharmaceuticals) inhibe la señalización de ITAM en respuesta a diversos estímulos, incluyendo activación de Syk inducida por FcepsilonR1 y BCR (Braselmann, Taylor et al. J Pharmacol Exp Ther 319(3): 998-1008 (2006). De forma interesante, este inhibidor de Syk competitivo de ATP también fue activo frente a Flt3, cKit, y JAK cinasas, pero no frente a Src cinasa (Braselmann, Taylor et al. 2006). Las mutaciones activantes para Flt3 están asociadas con AML, y la inhibición de esta cinasa está actualmente bajo desarrollo clínico (Burnett y Knapper Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2007: 429-34 (2007). La sobreactivación de la tirosina cinasa cKit también está asociada con cánceres hematológicos, y es una diana para la terapia contra el cáncer (Heinrich, Griffith et al. Blood 96(3): 925-32 (2000). De forma similar, la señalización de JAK3 está implicada en leucemias y linfomas, y actualmente se explota como una diana terapéutica potencial (Heinrich, Griffith et al. 2000). De forma importante, la actividad inhibidora de múltiples cinasas de R406 atenúa la señalización de BCR en estirpes celulares de linfoma y en muestras de linfoma humano primario, dando como resultado la apoptosis de las primeras (Chen, Monti et al. Blood 111(4): 2230-7 (2008). Además, un ensayo clínico de fase II dio a conocer resultados favorables mediante este compuesto en NHL refractario y en leucemia linfocítica crónica (Friedberg J W et al, Blood 2008; 112(11), Abstract 3). Aunque el mecanismo preciso de acción es incierto para R406,

los datos sugieren que la inhibición de cinasas que median la señalización de la supervivencia en linfocitos es clínicamente beneficiosa.

Estudios recientes adicionales también sugieren que las señales de supervivencia dependientes de Syk pueden desempeñar un papel en cánceres de linfocitos B, incluyendo DLBCL, linfoma de células de manto y linfoma folicular (véanse, por ejemplo, S. Linfengshen et al. Blood, February 2008; 111: 2230-2237; J. M. Irish et al. Blood, 2006; 108: 3135-3142; A. Renaldi et al. Brit J. Haematology, 2006; 132: 303-316; M. Guruoajan et al. J. Immunol, 2006; 176: 5715-5719; L. Laseux et al. Blood, 2006; 108: 4156-4162).

Una publicación reciente resume el hallazgo frecuente de la implicación ocular con artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. La escleritis, la epiescleritis y la queratoconjuntivitis seca pueden representar la manifestación clínica destacada de estas enfermedades autoinmunitarias. Todos los componentes del órgano visual se pueden ver afectados. Se supone que las reacciones autoinmunitarias basadas en la predisposición genética del paciente son de importancia en la patogénesis de enfermedades oculares. Esto manifiesta a Syk como diana terapéutica relevante en enfermedades oculares. (Feist, E., Pleyer, U., Z Rheumatol, 69: 403 - 410, 2010).

Además, SYK es también una diana relevante en el tratamiento de infecciones fúngicas, víricas y bacterianas del ojo, por ejemplo queratitis fúngica. La activación de p-Syk mediada por dectina-1, y otros factores como p-IkB o NFkB, conducen a la producción de IL-1b y CXCL1/KC, que son importantes para el reclutamiento de neutrófilos y de células mononucleares hacia el estroma de la córnea. Leal, S. M., Cowden, S., Hsia, Y.-C., Ghannoum, M. A., Momany, M., y Pearlman, E. (2010). Distinct roles for Dectin-1 and TLR4

in the pathogenesis of Aspergillus fumigatus keratitis. PLoS Pathogens, 6.

En general, pruebas recientes muestran que Syk es una diana esencial para el tratamiento de la respuesta inmunitaria adaptativa mediada por PRR y CLR. Kingeter, L. M., y Lin, X. (2012). C-type lectin receptor-induced NF-κB activation in innate immune and inflammatory responses. Cellular & molecular immunology, 9(2), 105-112. Drummond, R. A., Saijo, S., Iwakura, Y., y Brown, G. D. (2011). The role of Syk/CARD9 coupled C-type lectins in antifungal immunity. European journal of immunology, 41(2), 276-281. Lee, H.-M., Yuk, J.-M., Kim, K.-H., Jang, J., Kang, G., Park, J. B., Son, J.-W., et al. (2011). Mycobacterium abscessus activates the NLRP3 inflammasome via Dectin-1-Syk and p62/SQSTM1. Immunology and cell biology.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, más particularmente SYK y sus mutantes.

LRRK2 - Cinasa 2 de repetición rica en leucina

Se ha levantado mucho interés por el descubrimiento de que diferentes mutaciones de punto dominantes autosómicas en el gen que codifica LRRK2 predisponen a los seres humanos a desarrollar enfermedad de Parkinson (PD) de comienzo tardío, con una aparición clínica indistinguible de PD idiopática (véanse Paisan-Ruiz, C, Jain, S., Evans, E. W., Gilks, W. P., Simon, J., van der Brug, M., Lopez de Munain, A., Aparicio, S., Gill A. M., Khan, N., Johnson, J., Martinez, J. R., Nicholl, D., Carrera, I. M., Pena, A. S., de Silva, R., Lees, A., Marti-Masso, J. F., Perez-Tur, J., Wood, N. W. y Singleton, A. B. (2004) Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease. Neuron. 44, 595-600; Mata, I. F., Wedemeyer, W. J.,

Farrer, M. J., Taylor, J. P. y Gallo, K. A. (2006) LRRK2 in Parkinson's disease: protein domains and functional insights. Trends Neurosci. 29, 286-293; Taylor, J. P., Mata, I. F. y Farrer, M. J. (2006) LRRK2: a common pathway for parkinsonism, pathogenesis and prevention? Trends Mol. Med. 12, 76-82). El análisis genético llevado a cabo hasta la fecha indica que las mutaciones en LRRK2 son relativamente frecuentes, dando cuenta no sólo del 5-10% de PD familiar, sino también encontrándose en una proporción significativa de casos de PD esporádica (véanse Farrer, M., Stone, J., Mata, I. F., Lincoln, S., Kachergus, J., Hulihan, M., Strain, K. J. y Maraganore, D. M. (2005) LRRK2 mutations in Parkinson disease. Neurology. 65, 738-740; Zabetian, C. P., Samii, A., Mosley, A. D., Roberts, J. W., Leis, B. C, Yearout, D., Raskind, W. H. y Griffith, A. (2005) A clinic-based study of the LRRK2 gene in Parkinson disease yields new mutations. Neurology. 65, 741-744. Se sabe poco sobre cómo está regulada LRRK2 en células, cuáles son sus sustratos fisiológicos, y cómo las mutaciones provocan o aumentan el riesgo de PD.

Estudios de asociación del genoma completo muestran una posible implicación en enfermedades neurodegenerativas adicionales como Alzheimer además de lepra, pero también revelaron una mayor probabilidad de aparición de cáncer para portadores de mutantes de LRRK2, y pueden indicar una implicación de esta cinasa y mutantes en el desarrollo del cáncer. Inzelberg, et al. The LRRK2 G2019S mutation is associated with Parkinson disease and concomitant non-skin cancers. Neurology, 2012, 78, 781-786. Zhao, Y., Ho, P., Yih, Y., Chen, C., Lee, W. L., y Tan, E. K. (2011). LRRK2 variant associated with Alzheimer's disease. Neurobiology of aging, 32(11), 1990-1993. Lewis, P. A., y Manzoni, C. (2012). LRRK2 and Human Disease: A Complicated Question or

a Question of Complexes? Science Signaling, 5(207).

Un hallazgo inesperado fue la implicación de LRRK2 como un gen de susceptibilidad importante para la enfermedad de Crohn (CD) y otras enfermedades inflamatorias relacionadas. La deficiencia de LRRK2 en ratones confiere mayor susceptibilidad a colitis experimental. La naturaleza compleja de la proteína LRRK2 de múltiples dominios hace plausible que LRRK2 también pueda regular diferentes rutas en reacciones inmunitarias a través de su implicación en la regulación de NFAT1 al participar en el complejo NRON en células inmunitarias. Liu, Z., y Lenardo, M. J. (2012) "The role of LRRK2 in inflammatory bowel disease", Cell research; "LRRK2 as a negative regulator of NFAT: implications for the pathogenesis of inflammatory bowel disease" Puja Vora, Dermot PB McGovern. Expert Review of Clinical Immunology, Mar 2012, Vol. 8, nº 3, Páginas 227-229.

Según una realización, la presente invención proporciona compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, más particularmente LRRK, incluso más preferiblemente LRRK2.

Cinasa de las cadenas ligeras de miosina (MLCK o MYLK)

Los inhibidores de MYLK (o MLCK) son de interés en el tratamiento y/o prevención de cualquier trastorno en el que la disfunción de la barrera tisular o los cambios en la movilidad celular son parte del mecanismo de enfermedad o de la progresión de la patofisiología. Estos incluyen un gran número de enfermedades en una variedad de categorías, incluyendo, pero sin limitarse a, trastornos de la piel: incluyendo ictiosis vulgar, dermatitis atópica, psoriasis, eccema, enfermedad alérgica de la piel, y reacciones de hipersensibilidad; trastornos intestinales: incluyendo enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de Crohn,

úlceras, infecciones bacterianas, choque hemorrágico, diarrea, colitis, hepatopatía vírica y alcohólica, pancreatitis; trastornos pulmonares: incluyendo lesión pulmonar aguda tras infección, lesión inducida por ventilación mecánica, septicemia, lesión pulmonar inducida por trombina, lesión pulmonar tras reperfusión; cistitis intersticial de la vejiga; enfermedad coronaria tras lesión por isquemia-reperfusión, lesión inducida por flujo, aneurisma aórtico, hipertensión; lesión inducida por quemaduras; enfermedad vascular coriorretiniana; trastornos neurológicos: incluyendo esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, demencia vascular, lesión cerebral traumática, ALS, enfermedad de Parkinson, apoplejía, meningoencefalitis, hemorragia cerebral, síndrome de Buillain-Barre, edema cerebral vasogénico, lesión inducida por hipoxia y compromiso de la barrera hematoencefálica tras la toxicidad con etanol; y cánceres, incluyendo cánceres metastásicos tales como cánceres pulmonares no microcíticos, cáncer pancreático, adenocarcinoma y cáncer de próstata. Véanse, por ejemplo, Behanna H A, Watterson D M y Ralay Ranaivo H (2006) Development of a novel bioavailable inhibitor of the calmodulin-regulated protein kinase MLCK: a lead compound that attenuates vascular leak. Biochim Biophys Acta 1763: 1266-1274; Behanna H A, Bergan R y Watterson D M (2007), observaciones no publicadas; Bratcher J M y Korelitz B I (2006) Toxicity of infliximab in the course of Crohn's disease. Expert Opin Drug Saf 5: 9-16; Clayburgh D R, Shen L y Turner J R (2004) A porous defense: the leaky epithelial barrier in intestinal disease. Lab Invest 84: 282-291; Clayburgh D R, Barrett T A, Tang Y, Meddings J B, Van Eldik L J, Watterson D M, Clarke L L, Mrsny R J y Turner J R (2005) Epithelial myosin light chain kinase-dependent barrier dysfunction mediates T cell activation-

induced diarrhea in vivo. J Clin Invest 115: 2702-2715; Demling R H (2005) The burn edema process: current concepts. J Burn Care Rehabil 26: 207-227; Dreyfuss D and Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit. Care Med 157: 294-323; Haorah J, Heilman D, Knipe B, Chrastil J, Leibhart J, Ghorpade A, Miller D W y Persidsky Y (2005) Ethanol-induced activation of myosin light chain kinase leads to dysfunction of tight junctions and blood-brain barrier compromise. Alcohol Clin Exp Res 29: 999-1009; Huang Q, Xu W, Ustinova E, Wu M, Childs E, Hunter F y Yuan S (2003) Myosin light chain kinase-dependent microvascular hyperpermeability in thermal injury. Shock 20: 363-368; Kaneko K, Satoh K, Masamune A, Satoh A y Shimosegawa T (2002) Myosin light chain kinase inhibitors can block invasion and adhesion of human pancreatic cancer cell lines. Pancreas 24: 34-41; Ma T Y, Boivin M A, Ye D, Pedram A y Said H M (2005) Mechanism of TNFalpha modulation of Caco-2 intestinal epithelial tight junction barrier: role of myosin light-chain kinase protein expression. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 288: G422-G430; Minamiya Y, Nakagawa T, Saito H, Matsuzaki I, Taguchi K, Ito M y Ogawa J (2005) Increased expression of myosin light chain kinase mRNA is related to metastasis in non-small cell lung cancer. Tumour Biol 26: 153-157; Ralay Ranaivo H, Carusio N, Wangensteen R, Ohlmann P, Loichot C, Tesse A, Chalupsky K, Lobysheva I, Haiech J, Watterson D M y Andriantsitohaina R (2007) Protection against endotoxic shock as a consequence of reduced nitrosative stress in MLCK210-null mice. Am J Pathol 170:439-446; Reynoso R, Perrin R M, Breslin J W, Daines D A, Watson K D, Watterson D M, Wu M H y Yuan S A role for long chain myosin light chain kinase (MLCK-210) in microvascular hyperpermeability during severe burns. Shock,

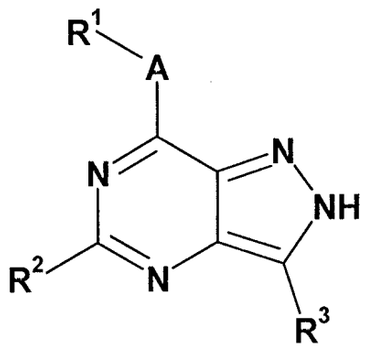
14 de junio epub; Rossi J, Bayram M, Udelson J E, Lloyd-Jones D, Adams K F, Oconnor C M, Stough W G, Ouyang J, Shin D. D, Orlandi C y Gheorghiade M (2007) Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial. Acute Card Care 9:82-86; Scott K G, Meddings J B, Kirk D R, Lees-Miller S P y Buret A G (2002) Intestinal infection with Giardia spp. reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. Gastroenterology 123: 1179-1190; Tohtong R, Phattarasakul K, Jiraviriyakul A y Sutthiphongchai T (2003) Dependence of metastatic cancer cell invasion on MLCK-catalyzed phosphorylation of myosin regulatory light chain. Prostate Cancer Prostatic Dis 6: 212-216; Yuan S Y (2002) Protein kinase signaling in the modulation of microvascular permeability. Vascul Pharmacol 39: 213-223; Yuan S Y, Wu M H, Ustinova E E, Guo M, Tinsley J H, De Lanerolle P y Xu W (2002) Myosin light chain phosphorylation in neutrophil-stimulated coronary microvascular leakage. Circ Res 90: 1214-1221; Zolotarevsky Y, Hecht G, Koutsouris A, Gonzalez D E, Quan C, Tom J, Mrsny R J y Turner JR (2002) A membrane-permeant peptide that inhibits MLC kinase restores barrier function in in vitro models of intestinal disease. Gastroenterology 123 (2002) 163-172. Role of myosin light chain kinase in regulation of basal blood pressure and maintenance of salt-induced hypertension. (2011). Role of myosin light chain kinase in regulation of basal blood pressure and maintenance of salt-induced hypertension. American journal of physiology. Heart and circulatory physiology, 301(2).

Según una realización, la presente invención

proporciona compuestos que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente MYLK (o MLCK).

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención proporciona uno o más compuestos de fórmula (I)



(I)

en la que

A es O, S, C=O, NR^4 o CR^5R^6 (especialmente NH);

R^1 es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido;

R^2 es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido, en el que R^2 está preferiblemente unido al anillo pirimidínico de la fórmula (I) vía un enlace carbón-carbón;

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, NO_2, N_3, OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R^4 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R^5 es un átomo de hidrógeno, NO_2, N_3, OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo; y

R^6 es un átomo de hidrógeno, NO_2, N_3, OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable o una formulación farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El término alquilo se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado, de cadena lineal o ramificado, que contiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono, especialmente de 1 a 6 (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, iso-pentilo, n-hexilo, 2,2-dimetilbutilo o n-octilo. Además, el término alquilo se refiere a grupos en los que uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl), tal como, por ejemplo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo o a trifluorometilo.

Los términos alquenilo y alquinilo se refieren a grupos hidrocarbonados al menos parcialmente insaturados, de cadena lineal o ramificados, que contienen de 2 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 12 átomos de

carbono, especialmente de 2 a 6 (por ejemplo 2, 3 ó 4) átomos de carbono, por ejemplo un grupo etenilo (vinilo), propenilo (alilo), iso-propenilo, butenilo, etinilo, propinilo, butinilo, acetilenilo, propargilo, isoprenilo o hex-2-enilo. Preferiblemente, los grupos alquenilo tienen uno o dos (de forma especialmente preferible uno) doble enlace(s), y los grupos alquinilo tienen uno o dos (de forma especialmente preferible uno) triple enlace(s). Además, los términos alquenilo y alquinilo se refieren a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl).

El término heteroalquilo se refiere a un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo en el que se ha sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, fósforo, boro, selenio, silicio o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). El término heteroalquilo se refiere además a un ácido carboxílico o a un grupo derivado de ácido carboxílico, tal como, por ejemplo, acilo, acilalquilo, alcoxicarbonilo, aciloxi, aciloxialquilo, carboxialquilamida o alcoxicarboniloxi.

Preferiblemente, un grupo heteroalquilo contiene de 1 a 12 átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). De forma especialmente preferible, un grupo heteroalquilo contiene de 1 a 6 (por ejemplo 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono y 1, 2 ó 3 (especialmente 1 ó 2) heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre (especialmente oxígeno y nitrógeno). El término heteroalquilo de C_1-C_6 se refiere al grupo heteroalquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y/o N (especialmente O

y/o N). El término heteroalquilo de C_1-C_4 se refiere a un grupo heteroalquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, S y/o N (especialmente O y/o N). Además, el término heteroalquilo se refiere a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno (preferiblemente F o Cl).

Ejemplos de grupos heteroalquilo son los grupos de fórmulas: R^a-O-Y^a-, R^a-S-Y^a-, R^a-N(R^b)-Y^a-, R^a-CO-Y^a-, R^a-O-CO-Y^a-, R^a-CO-O-Y^a-, R^a-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-Y^a-, R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-, R^a-O-CO-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-, R^a-CS-Y^a-, R^a-O-CS-Y^a-, R^a-CS-O-Y^a-, R^a-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-Y^a-, R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-, R^a-O-CS-O-Y^a-, R^a-S-CO-Y^a-, R^a-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-O-Y^a-, R^a-O-CO-S-Y^a-, R^a-S-CO-S-Y^a-, R^a-S-CS-Y^a-, R^a-CS-S-Y^a-, R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-, R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-, R^a-S-CS-O-Y^a-, R^a-O-CS-S-Y^a-, en las que R^a es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6; R^b es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6; R^c es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6; R^d es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6 o alquinilo de C_2-C_6, e Y^a es un enlace directo, un grupo alquileno de C_1-C_6, alquenileno de C_2-C_6 o alquinileno de C_2-C_6, en los que cada grupo heteroalquilo contiene al menos un átomo de carbono, y uno o más átomos de hidrógeno pueden estar sustituidos por átomos de flúor o de cloro.

Ejemplos específicos de grupos heteroalquilo son metoxi, trifluorometoxi, etoxi, n-propiloxi, isopropiloxi, butoxi, *terc*-butiloxi, metoximetilo, etoximetilo, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2OH$, metoxietilo, 1-metoxietilo,

1-etoxietilo, 2-metoxietilo o 2-etoxietilo, metilamino, etilamino, propilamino, isopropilamino, dimetilamino, dietilamino, isopropiletilamino, metilamino metilo, etilamino metilo, diisopropilamino etilo, metiltio, etiltio, isopropiltio, enol-éter, dimetilamino metilo, dimetilamino etilo, acetilo, propionilo, butiriloxi, acetiloxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propioniloxi, acetilamino o propionilamino, carboximetilo, carboxietilo o carboxipropilo, N-etil-N-metilcarbamoilo o N-metilcarbamoilo. Otros ejemplos de grupos heteroalquilo son los grupos nitrilo, isonitrilo, cianato, tiocianato, isocianato, isotiocianato y alquilnitrilo.

El término cicloalquilo se refiere a un grupo cíclico saturado o parcialmente insaturado (por ejemplo, un grupo cicloalquenilo) que contiene uno o más anillos (preferiblemente 1 ó 2), y que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono anulares. El término cicloalquilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo o por grupos OH, =O, SH, =S, NH_2, =NH, N_3 o NO_2, así como, por ejemplo, cetonas cíclicas tales como, por ejemplo, ciclohexanona, 2-ciclohexenona o ciclopentanona. Otros ejemplos específicos de grupos cicloalquilo son los grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, espiro[4,5]decanilo, norbornilo, ciclohexilo, ciclopentenilo, ciclohexadienilo, decalinilo, biciclo[4.3.0]nonilo, tetralina, ciclopentilciclohexilo, fluorociclohexilo o ciclohex-2-enilo.

El término heterocicloalquilo se refiere a un grupo cicloalquilo tal como se define antes, en el que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono anulares por un átomo de oxígeno, nitrógeno,

silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heterocicloalquilo tiene preferiblemente 1 ó 2 anillo(s) que contiene(n) de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos anulares (preferiblemente seleccionados de C, O, N y S). El término heterocicloalquilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, =O, SH, =S, NH_2, =NH, N_3 o NO_2. Los ejemplos son un grupo piperidilo, prolinilo, imidazolidinilo, piperazinilo, morfolinilo, urotropinilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofurilo o 2-pirazolinilo, y también lactamas, lactonas, imidas cíclicas y anhídridos cíclicos.

El término alquilcicloalquilo se refiere a grupos que contienen tanto grupos cicloalquilo como también alquilo, alquenilo o alquinilo de acuerdo con las definiciones anteriores, por ejemplo grupos alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquenilo, alquenilcicloalquilo y alquinilcicloalquilo. Un grupo alquilcicloalquilo contiene preferiblemente un grupo cicloalquilo que contiene uno o dos anillos que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos de carbono anulares, y uno o dos grupos alquilo, alquenilo o alquinilo (especialmente grupos alquilo) que tienen 1 ó 2 a 6 átomos de carbono.

El término heteroalquilcicloalquilo se refiere a grupos alquilcicloalquilo como se definen anteriormente, en los que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2 ó 3) átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo o azufre (preferiblemente por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno). Un grupo heteroalquilcicloalquilo contiene preferiblemente 1 ó 2

anillos que tienen de 3 a 10 (especialmente 3, 4, 5, 6 ó 7) átomos anulares, y uno o dos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo o heteroalquilo (especialmente grupos alquilo o heteroalquilo) que tienen de 1 ó 2 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de tales grupos son alquilheterocicloalquilo, alquilheterocicloalquenilo, alquenilheterocicloalquilo, alquinilheterocicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heteroalquilheterocicloalquilo y heteroalquilheterocicloalquenilo, estando los grupos cíclicos saturados o mono-, di- o tri-insaturados.

El término arilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 6 a 14 átomos de carbono anulares, preferiblemente de 6 a 10 (especialmente 6) átomos de carbono anulares. El término arilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, SH, NH_2, N_3 o NO_2. Los ejemplos son el grupo fenilo, naftilo, bifenilo, 2-fluorofenilo, anilinilo, 3-nitrofenilo o 4-hidroxifenilo.

El término heteroarilo se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más anillos que contienen de 5 a 14 átomos anulares, preferiblemente de 5 a 10 (especialmente 5 ó 6 ó 9 ó 10) átomos anulares, y que contienen uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 ó 4) átomos de oxígeno, nitrógeno, fósforo o azufre anulares (preferiblemente O, S o N). El término heteroarilo se refiere además a grupos en los que se han sustituido uno o más átomos de hidrógeno por átomos de flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, SH, N_3, NH_2 o NO_2. Los ejemplos son los grupos piridilo (por ejemplo 4-piridilo), imidazolilo (por ejemplo 2-imidazolilo), fenilpirrolilo (por ejemplo 3-fenilpirrolilo), tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo,

tetrazolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, indazolilo, indolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benztiazolilo, piridazinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, pirrolilo, purinilo, carbazolilo, acridinilo, pirimidilo, 2,3´-bifurilo, pirazolilo (por ejemplo 3-pirazolilo) e isoquinolinilo.

El término aralquilo se refiere a grupos que contienen tanto grupos arilo como también alquilo, alquenilo, alquinilo y/o cicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores, tal como, por ejemplo, los grupos arilalquilo, arilalquenilo, arilalquinilo, arilcicloalquilo, arilcicloalquenilo, alquilarilcicloalquilo y alquilarilcicloalquenilo. Ejemplos específicos de aralquilos son tolueno, xileno, mesitileno, estireno, cloruro de bencilo, o-fluorotolueno, 1H-indeno, tetralina, dihidronaftaleno, indanona, fenilciclopentilo, cumeno, ciclohexilfenilo, fluoreno e indano. Un grupo aralquilo contiene preferiblemente uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 ó 2 anillos) que contienen de 6 a 10 átomos de carbono y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo que contienen de 1 ó 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de carbono anulares.

El término heteroaralquilo se refiere a un grupo aralquilo tal como se define antes, en el que se han sustituido uno o más (preferiblemente 1, 2, 3 ó 4) átomos de carbono por un átomo de oxígeno, nitrógeno, silicio, selenio, fósforo, boro o azufre (preferiblemente oxígeno, azufre o nitrógeno), es decir, a grupos que contienen tanto grupos arilo o heteroarilo, respectivamente, como también alquilo, alquenilo, alquinilo y/o heteroalquilo y/o

cicloalquilo y/o heterocicloalquilo de acuerdo con las definiciones anteriores. Un grupo heteroaralquilo contiene preferiblemente uno o dos sistemas anulares aromáticos (1 ó 2 anillos) que contienen de 5 ó 6 a 10 átomos de carbono anulares y uno o dos grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo que contienen 1 ó 2 a 6 átomos de carbono y/o un grupo cicloalquilo que contiene 5 ó 6 átomos de carbono anulares, en los que se han sustituido 1, 2, 3 ó 4 de estos átomos de carbono por átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno.

Los ejemplos son los grupos arilheteroalquilo, arilheterocicloalquilo, arilheterocicloalquenilo, arilalquilheterocicloalquilo, arilalquenilheterocicloalquilo, arilalquinilheterocicloalquilo, arilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquinilo, heteroarilheteroalquilo, heteroarilcicloalquilo, heteroarilcicloalquenilo, heteroarilheterocicloalquilo, heteroarilheterocicloalquenilo, heteroarilalquilcicloalquilo, heteroarilalquilheterocicloalquenilo, heteroarilheteroalquilcicloalquilo, heteroarilheteroalquilcicloalquenilo y heteroarilheteroalquilheterocicloalquilo, estando los grupos cíclicos saturados o mono-, di- o tri-insaturados. Ejemplos específicos son un grupo tetrahidroisoquinolinilo, benzoilo, 2- o 3-etilindolilo, 4-metilpiridino, 2-, 3- o 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 2-, 3- o 4-carboxifenilalquilo.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere especialmente a grupos en los que se puede haber sustituido uno, dos, tres o más átomos de hidrógeno por átomos de

flúor, cloro, bromo o yodo, o por grupos OH, =O, SH, =S, NH_2, =NH, N_3 o NO_2. Esta expresión se refiere además a grupos que pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más grupos alquilo de C_1-C_{10}, alquenilo de C_2-C_{10}, alquinilo de C_2-C_{10}, heteroalquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_{18}, heterocicloalquilo de C_2-C_{17}, alquilcicloalquilo de C_4-C_{20}, heteroalquilcicloalquilo de C_2-C_{19}, arilo de C_6-C_{18}, heteroarilo de C_1-C_{17}, aralquilo de C_7-C_{20} o heteroaralquilo de C_2-C_{19} no sustituidos. Esta expresión se refiere además especialmente a grupos que pueden estar sustituidos con uno, dos, tres o más grupos alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, heteroalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterocicloalquilo de C_2-C_9, alquilcicloalquilo de C_7-C_{12}, heteroalquilcicloalquilo de C_2-C_{11}, arilo de C_6-C_{10}, heteroarilo de C_1-C_9, aralquilo de C_7-C_{12} o heteroaralquilo de C_2-C_{11} no sustituidos.

Los sustituyentes preferidos son F, Cl, Br, OH, =O, NH_2, alquilo de C_{1-4} (por ejemplo metilo, etilo, t-butilo), NMe_2, $CONH_2$, CH_2NMe_2, $NHSO_2Me$, $C(CH_3)_2CN$, COMe, OMe, SMe, COOMe, COOEt, CH_2COOH, OCH_2COOH, COOH, SOMe, SO_2Me, ciclopropilo, SO_2NH_2, SO_2NHMe, $SO_2CH_2CH_2OH$, SF_5, SO_2NMe_2, OCF_3, SO_2CF_3, COMe, CN o CF_3.

Sustituyentes especialmente preferidos son F, Cl, Br, OH, NH_2, Me, Etilo, NMe_2, $CONH_2$, OMe, CN o CF_3.

Según una realización preferida, todos los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo y heteroaralquilo descritos aquí pueden estar opcionalmente sustituidos.

Cuando un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo contiene

más de un anillo, estos anillos pueden estar enlazados entre sí vía un enlace simple o un doble enlace, o estos anillos pueden ser anulados.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

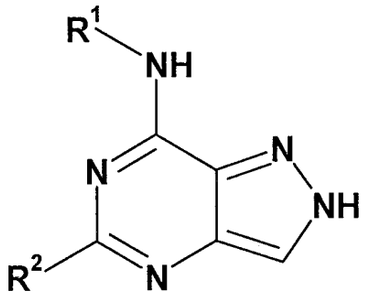
Más preferidos son los compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que R^1 es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres (especialmente dos) anillos y de 9 a 20 (especialmente 9 ó 10) átomos anulares. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Más preferiblemente, el número de heteroátomos es de 1 a 6 (especialmente 1, 2, 3 ó 4).

Se prefieren los compuestos de fórmula (I) en la que A es NH.

Se prefieren más los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es H, F, Cl, CH_3, CF_3, NO_2, ciclopropilo, CN, N_3, OH, SH, OMe, SMe, NHMe, NMe_2 o NH_2.

Se prefieren aún más los compuestos de fórmula (I) en la que R^3 es un átomo de hidrógeno.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) en la que A es NH y R^3 es H, es decir, compuestos de fórmula (Ia):



(Ia)

en la que R^1 y R^2 son como se definen antes.

Se prefieren más los compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que R^2 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

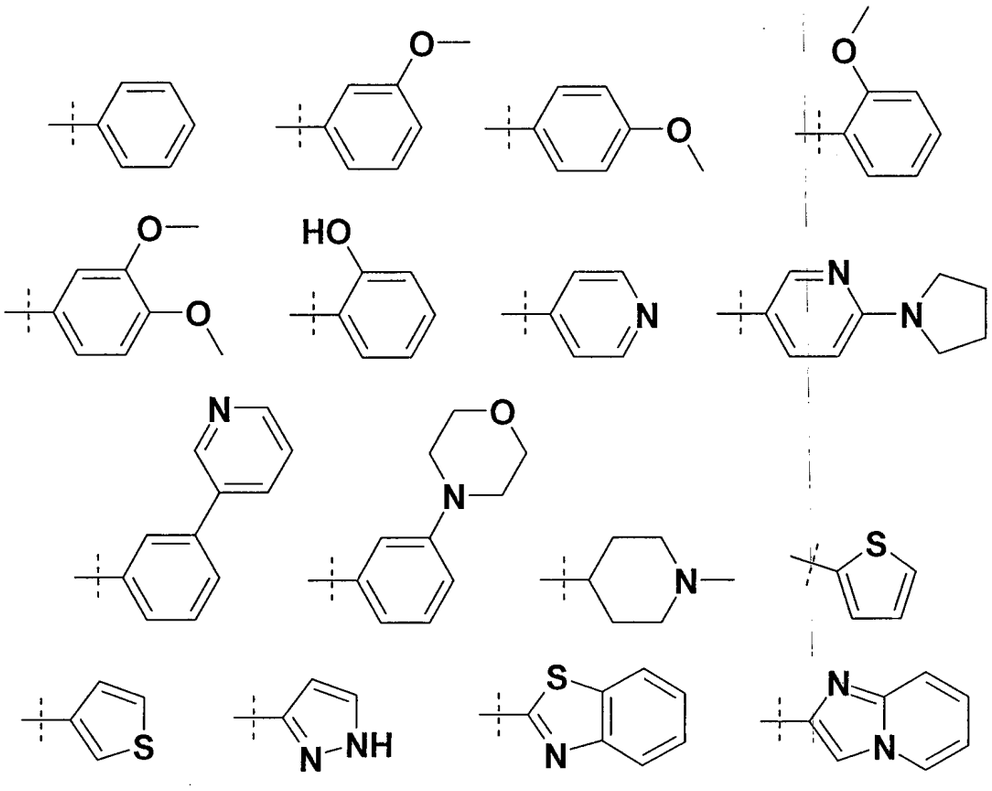
Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que R^2 es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres (especialmente dos) anillos y de 9 a 20 (especialmente 9 ó 10) átomos anulares. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N. Más preferiblemente, el número de heteroátomos es de 1 a 6 (especialmente 1, 2, 3 ó 4).

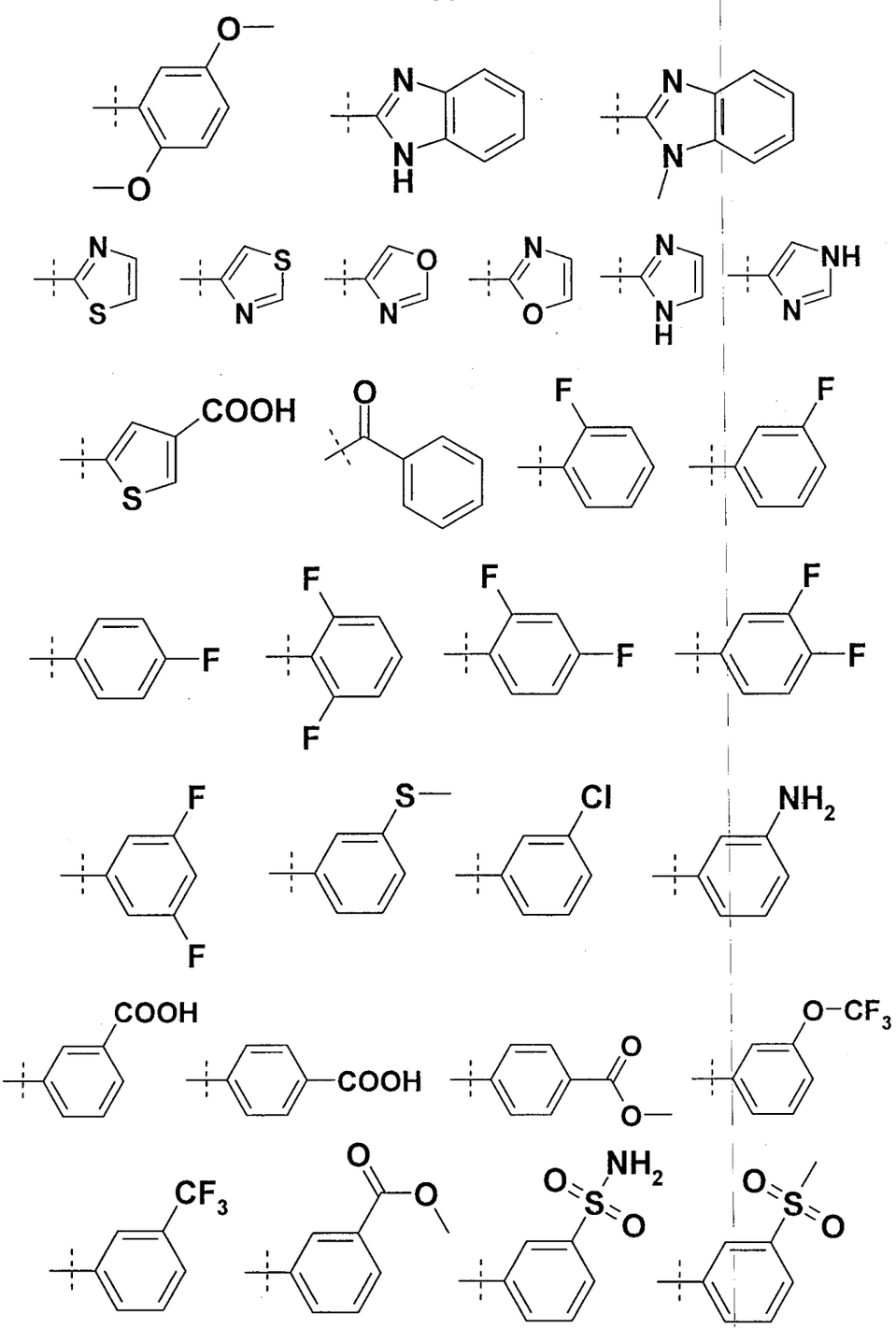
Como ya se ha mencionado anteriormente, según una realización preferida de la presente invención, R^2 está unido al anillo de pirimidina de fórmula (I) o (Ia) vía un enlace carbono-carbono. En otras palabras, R^2 está unido al resto de pirimidina de fórmula (I) o (Ia) vía un átomo de

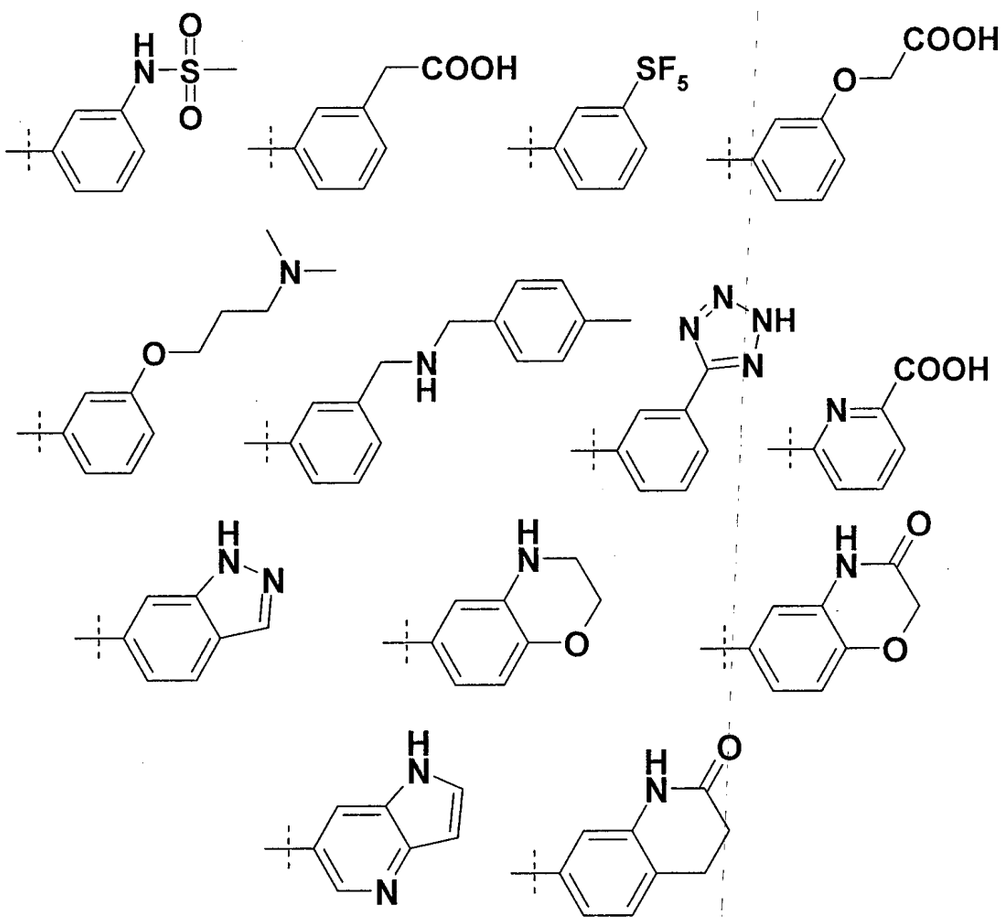
carbono, es decir, un átomo de carbono del grupo R^2 está unido al resto de pirimidina.

Se prefieren especialmente los compuestos de fórmula (I) o (Ia) en los que R^2 se selecciona de los siguientes grupos: fenilo; 3-anisilo; 4-anisilo; 2-anisilo; 4,5-dimetoxifenilo; 6-hidroxifenilo; 4-piridilo; 6-pirrolidinil-3-piridinilo; 3-pirid-3-ilfenilo; 3-morfolinofenilo; 1-metil-4-piperidilo; 2-tienilo; 3-tienilo; 3-pirazolilo; 2-benztiazolilo; imidazo[1,2-a]piridin-2-ilo; 3,6-dimetoxifenilo; bencimidaz-2-ilo y 1-metil-2-bencimidazolilo.

De manera especialmente preferible, R^2 se selecciona de los siguientes grupos:



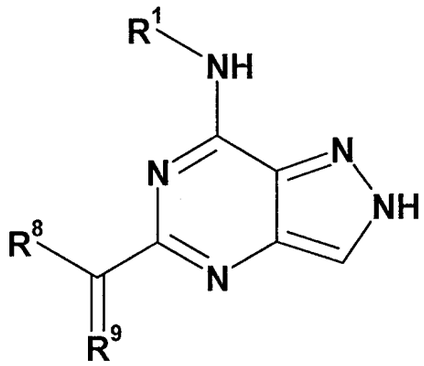

O
O
N
N
H
N
N
N
S
N
S
N
O
N
O
N
N
H
NH
N
COOH
S
O
F
F
F
F
F
F
F
F
F
F
F
F
S
Cl
NH2
F
F
COOH
COOH
O
O
O-CF3
CF3
O
O
NH2
O=S=O
O=S=O



Más preferiblemente, R^2 deriva de los siguientes aldehídos: benzaldehído; isonicotinaldehído; 6-(pirrolidin-1-il)nicotinaldehído; 3,4-dimetoxibenzaldehído; 1-metilpiperidin-4-carbaldehído; 1H-pirazol-3-carbaldehído; 4-metoxibenzaldehído; 3-metoxibenzaldehído; tiofen-2-carbaldehído; tiofen-3-carbaldehído; benzo[d]tiazol-2-carbaldehído; 3-(piridin-3-il)benzaldehído; 2-hidroxibenzaldehído; 3-morfolinobenzaldehído; 2-metoxibenzaldehído; 2,5-dimetoxibenzaldehído; N-(2-aminoetil)-3-formilbenzamida; imidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído; 1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehído; 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-carbaldehído; 1H-imidazol-5-carbaldehído; 1H-imidazol-2-carbaldehído; 3-(2H-tetrazol-5-il)benzaldehído; 2-oxo-2-fenilacetaldehído; ácido 3-

formilbenzoico; ácido 2-(3-formilfenoxi)acético; ácido 5-formiltiofen-3-carboxílico; ácido 2-(3-formilfenil)acético; ácido 6-formilpicolínico; tiazol-2-carbaldehído; 3-(((4-metilbencil)amino)metil)benzaldehído; 3-(3-(dimetilamino)propoxi)benzaldehído; 3-formilbencenosulfonamida; N-(3-formilfenil)metanosulfonamida; tiazol-4-carbaldehído; oxazol-4-carbaldehído; oxazol-2-carbaldehído; 3-formilbenzoato de metilo; 4-formilbenzoato de metilo; 3-(pentafluorosulfanil)benzaldehído; 3-(metiltio)benzaldehído; 3-(trifluorometoxi)benzaldehído; 3-(trifluorometil)benzaldehído; 3-clorobenzaldehído; 2-fluorobenzaldehído; 3-fluorobenzaldehído; ácido 4-formilbenzoico; 3-(metilsulfonil)benzaldehído; 1H-indazol-6-carbaldehído; 1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-carbaldehído; 4-fluorobenzaldehído; 3,4-difluorobenzaldehído; 3,5-difluorobenzaldehído; 2,6-difluorobenzaldehído; 2,4-difluorobenzaldehído; 3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazina-6-carbaldehído;

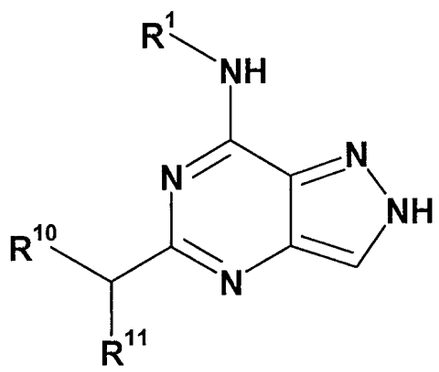
Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ib):



(Ib)

en la que R^8 y R^9, juntos, son parte de un grupo cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo opcionalmente sustituido, y R^1 es como se define antes.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (Ic):



(Ic)

en la que R^{10} y R^{11}, juntos, son parte de un grupo cicloalquilo o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y R^1 es como se define antes.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) en los que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) en los que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, CH_2-arilo o CH_2-heteroarilo, todos los cuales pueden estar opcionalmente sustituidos.

Aún más preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) en los que R^1 es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido, o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres (especialmente dos) anillos, y de 9 a 20 (especialmente 9 ó 10) átomos anulares. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Más preferiblemente, el número de heteroátomos es de 1 a 6 (especialmente 1, 2, 3 ó 4).

De manera especialmente preferible, R^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene un anillo que contiene 5 ó 6 átomos anulares. Preferiblemente, este grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más (especialmente uno) grupos alquilo de C_1-C_{10}, alquenilo de C_2-C_{10}, alquinilo de C_2-C_{10}, heteroalquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_{18}, heterocicloalquilo de C_2-C_{17}, alquilcicloalquilo de C_4-C_{20}, heteroalquilcicloalquilo de C_2-C_{19}, arilo de C_6-C_{18}, heteroarilo de C_1-C_{17}, aralquilo de C_7-C_{20} o heteroaralquilo de C_2-C_{19}. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. De manera especialmente preferible, el grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más (especialmente uno) grupos alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, heteroalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterocicloalquilo de C_2-C_9, alquilcicloalquilo de C_7-C_{12}, heteroalquilcicloalquilo de C_2-C_{11}, arilo de C_6-C_{10}, heteroarilo de C_1-C_9, aralquilo de C_7-C_{12} o heteroaralquilo de C_2-C_{11}. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O.

Más preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) en los que R^1 es un grupo de fórmula $-CH_2-Ar$ en la que Ar es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres (especialmente dos) anillos y de 9 a 20 (especialmente 9 ó 10) átomos anulares. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. Más

preferiblemente, el número de heteroátomos es de 1 a 6 (especialmente 1, 2, 3 ó 4).

De manera especialmente preferible, Ar es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene un anillo que contiene 5 ó 6 átomos anulares. Preferiblemente, este grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más (especialmente uno) grupos alquilo de C_1-C_{10}, alquenilo de C_2-C_{10}, alquinilo de C_2-C_{10}, heteroalquilo de C_1-C_{10}, cicloalquilo de C_3-C_{18}, heterocicloalquilo de C_2-C_{17}, alquilcicloalquilo de C_4-C_{20}, heteroalquilcicloalquilo de C_2-C_{19}, arilo de C_6-C_{18}, heteroarilo de C_1-C_{17}, aralquilo de C_7-C_{20} o heteroaralquilo de C_2-C_{19}. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O. De manera especialmente preferible, el grupo fenilo o heteroarilo está sustituido con uno o más (especialmente uno) grupos alquilo de C_1-C_6, alquenilo de C_2-C_6, alquinilo de C_2-C_6, heteroalquilo de C_1-C_6, cicloalquilo de C_3-C_{10}, heterocicloalquilo de C_2-C_9, alquilcicloalquilo de C_7-C_{12}, heteroalquilcicloalquilo de C_2-C_{11}, arilo de C_6-C_{10}, heteroarilo de C_1-C_9, aralquilo de C_7-C_{12} o heteroaralquilo de C_2-C_{11}. Preferiblemente, los heteroátomos se seleccionan de S, O y N, especialmente de N y O.

Más preferiblemente, R^1 es un grupo de fórmula X^1-L^1-Y^1 o un grupo de fórmula X^1-L^1-Y^1-L^2-Z^1, en las que

X^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

L^1 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$; $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o $-NH-C(=O)-NH-$ (preferiblemente, L^1 es un

enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$ o $-NH-C(=O)-NH-$);

Y^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N (preferiblemente, Y^1 es un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N);

L^2 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO-$, $-SO_2-$, $-NH-C(=O)-$, $-C(=O)-NH-$; $-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-$, $-NH-C(=O)-O-$, $-O-C(=O)-NH-$, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o $-NH-C(=O)-NH-$ (preferiblemente, L^2 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, $-C(=O)-$, $-SO_2-$ o $-NH-C(=O)-NH-$; de manera especia, preferiblemente, L^2 es un enlace); y

Z^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N (preferiblemente, Z^1 es un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N).

Más preferiblemente, R^2 es un grupo de fórmula X^2-L^3-Y^2 o un grupo de fórmula X^2-L^3-Y^2-L^4-Z^2, en las que

X^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

L^3 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o -NH-C(=O)-NH- (preferiblemente, L^3 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, $-SO_2-$ o -NH-C(=O)-NH-);

Y^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N (preferiblemente, Y^2 es un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N);

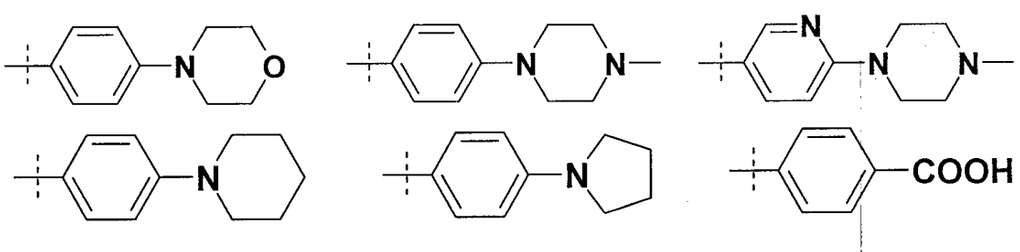
L^4 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o -NH-C(=O)-NH- (preferiblemente, L^4 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, $-SO_2-$ o -NH-C(=O)-NH-; de manera especialmente preferible, L^4 es un enlace); y

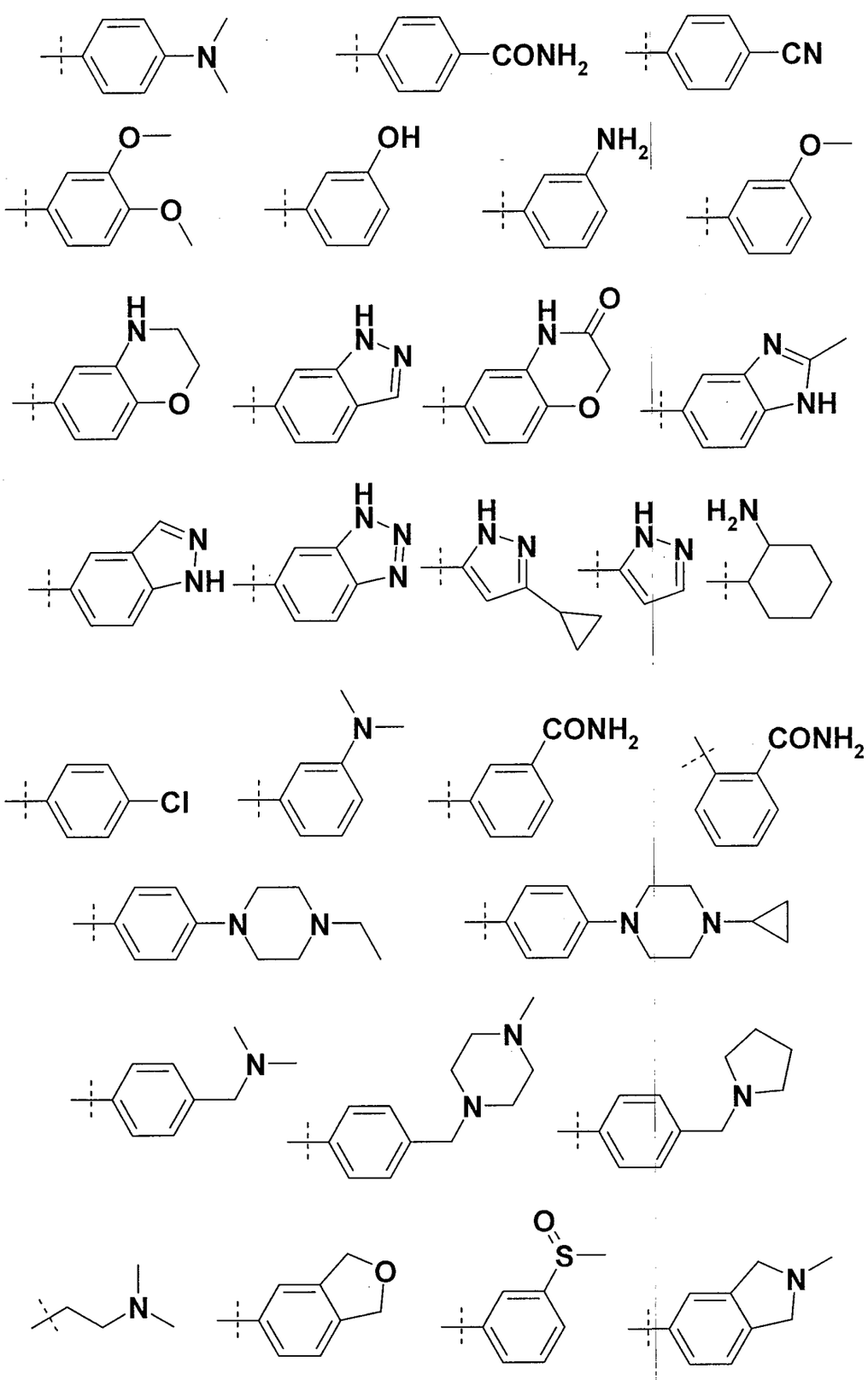
Z^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó

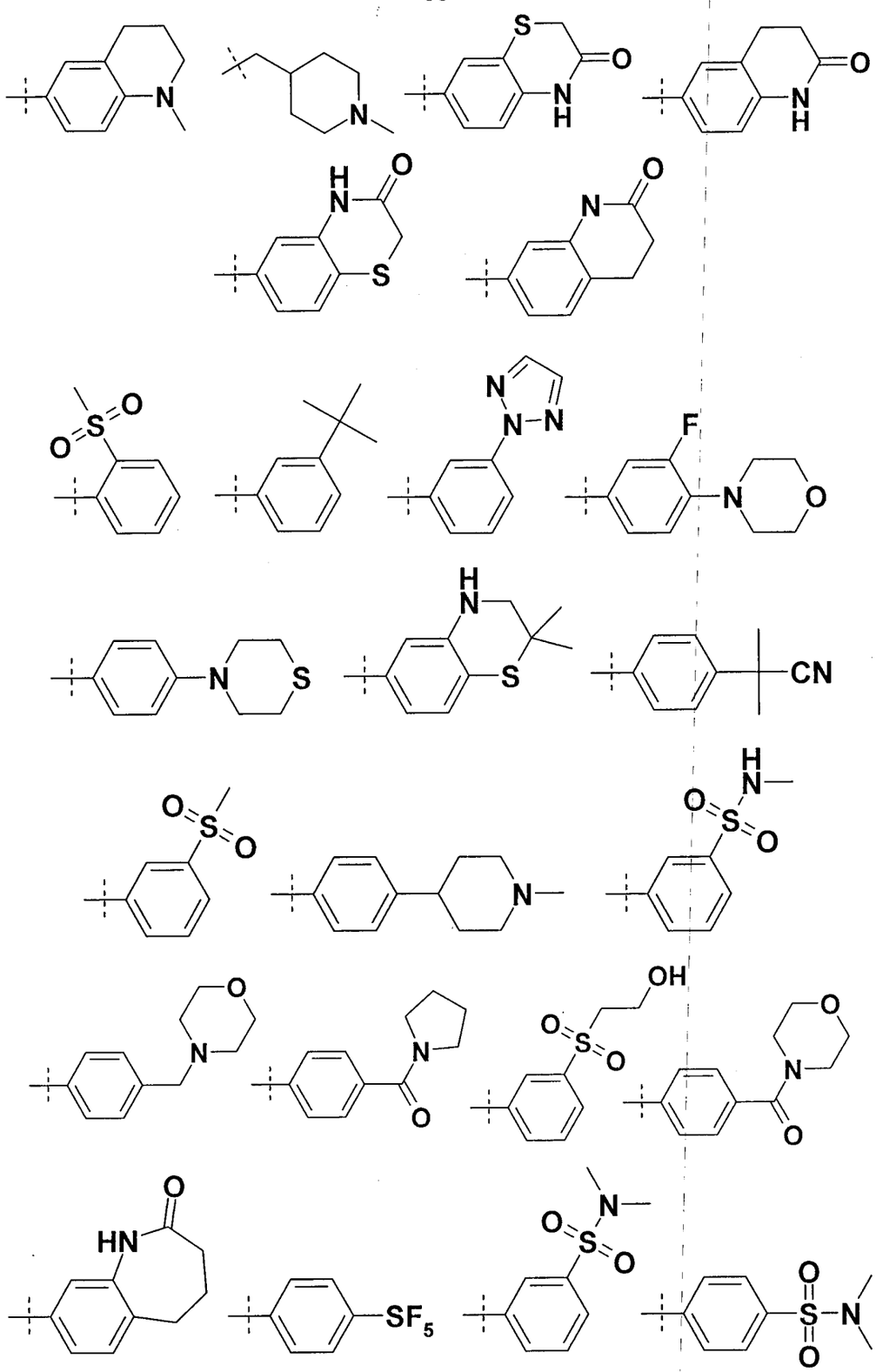
6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N (preferiblemente, Z^2 es un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N).

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic), en los que R^1 se selecciona de los siguientes grupos: 4-morfolinofenilo; 4-(4-metilpiperazino)fenilo; 6-(4-metilpiperazino)-3-piridilo; 4-piperidinofenilo; 4-pirrolidinofenilo; 4-carboxifenilo; 4-(di-metilamino)fenilo; p-amino-carbonilfenilo; 4-cianofenilo; 4,5-dimetoxifenilo; 3-hidroxifenilo; 3-aminofenilo; 3-anisilo; 1,6-benzomorfolinileno; 6-indazolilo; 2H-1,4-benzoxazin-3-on-6-ilo; 2-metil-bencimidazol-6-ilo; 6-benzotriazolilo; 5-ciclopropilpirazol-3-ilo; 3-pirazolilo; 2-aminociclohexilo; 4-clorfenilo; 3-dimetilaminofenilo; 3-(aminocarbonil)fenilo; 2-(aminocarbonil)fenilo; 4-(N-etilpiperazino)fenilo; 4-(4-ciclopropil-1-piperazinil)fenilo; 4-dimetilaminometil-fenilo; 4-(4-metilpiperazinometil)fenilo y 4-pirrolidinometil-fenilo.

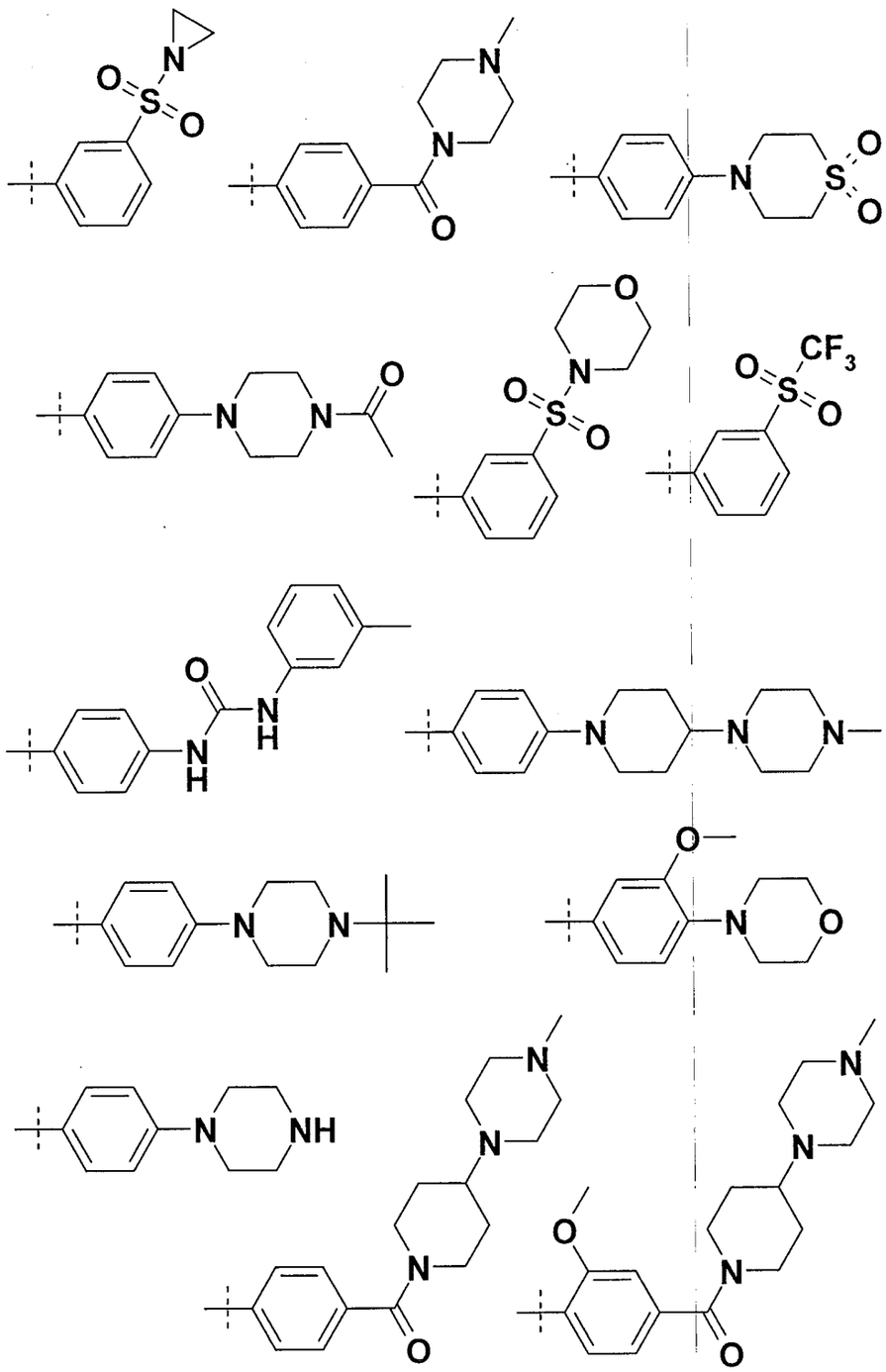
De manera especialmente preferible, R^1 se selecciona de los siguientes grupos:




N
CONH2
CN
O
O
OH
NH2
O
H
N
O
H
N
N
H
N
O
O
N
NH
N
NH
H
N
N
N
H
N
N
H
N
N
H2N
Cl
N
CONH2
CONH2
N
N
N
N
N
N
N
N
O
S
O
N



5



Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic), en los que R^1 deriva de las siguientes aminas: m-toluidina; 3-(trifluorometil)anilina; 3,4,5-trimetoxianilina; 1H-indazol-5-amina; anilina; 1H-indazol-6-amina; 3-cloroanilina; 7-metil-1H-indazol-5-amina;

2-metoxietan-1-amina; tiofen-2-ilmetanamina; 6-metil-1H-indazol-5-amina; 2H-indazol-6-amina; 4-aminobenzoato de metilo; 1H-benzo[d]imidazol-5-amina; 2H-indazol-7-amina; (1-metil-1H-pirrol-2-il)metanamina; benzo[d][1,3]dioxol-5-amina; piridin-3-amina; 1-metil-1H-indazol-6-amina; 6-metoxipiridin-3-amina; 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)anilina; piridin-2-amina; 5-bromopiridin-2-amina; isoquinolin-3-amina; 4-metilpiridin-2-amina; 4,6-dimetilpiridin-2-amina; 1H-indazol-7-amina; benceno-1,3-diamina; 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina; 3-aminobencimidamida; 4-(piperidin-1-il)anilina; N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina; 3-aminobenzamida; 3,4-dimetoxianilina; 4-morfolinoanilina; 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-amina; ácido 4-aminobenzoico; 4-aminobenzamida; 4-aminobenzonitrilo; 3-metoxianilina; 4-metoxianilina; 3-aminobenzonitrilo; benzo[c][1,2,5]tiadiazol-5-amina; 3-aminopiridin-2(1H)-ona; 2-etoxianilina; 1H-pirazol-3-amina; 5-amino-1H-pirazol-4-carboxamida; 2-fenoxianilina; 3-fenoxianilina; 5-amino-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; 1H-indol-5-amina; 4-(aminometil)anilina; 1H-indol-6-amina; N1,N1-dimetilbenceno-1,3-diamina; 3-fenil-1H-pirazol-5-amina; N1,N1-dietilbenceno-1,4-diamina; 4-(pirrolidin-1-il)anilina; 4H-1,2,4-triazol-3,5-diamina; 3-morfolinoanilina; 3-ciclobutil-1H-pirazol-5-amina; 4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)anilina; 4-(4-aminofenil)morfolin-3-ona; 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; 5-(terc-butil)-1H-pirazol-3-amina; 3-metil-1H-pirazol-5-amina; 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina; 4-(1H-tetrazol-5-il)anilina; 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina; 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina; 6-

morfolinopiridin-3-amina; 4-(2-metoxietoxi)anilina; 4-etoxi-3-metoxianilina; 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-ona; 4-tiomorfolinoanilina; 5-aminobenzo[d]oxazol-2(3H)-ona; 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 7-aminoquinazolin-4-ol; 1,1-dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina; 2-(4-aminofenil)acetamida; 3-aminofenol; 3,4-dietoxianilina; 6-amino-1H-benzo[d][1,3]oxazina-2,4-diona; 5-amino-2-metoxifenol; 3-metoxi-N-metilanilina; N-(3-aminofenil)acetamida; 1H-pirazol-4-amina; 4-fluoro-3-metoxianilina; 3-fluoro-4-metoxianilina; 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina; 1-(3-aminofenil)etan-1-ona; N-(4-aminofenil)acetamida; 1H-pirrolo[2,3-b]piridin-6-amina; 3-aminobencenosulfonamida; 4-aminobencenosulfonamida; piridin-2,6-diamina; 1,2,3-trimetil-1H-indol-5-amina; pirimidin-2,4-diamina; 5-(metiltio)-4H-1,2,4-triazol-3-amina; 5-ciclopropil-4H-1,2,4-triazol-3-amina; N-(5-amino-2-metoxifenil)acetamida; 1H-benzo[d]imidazol-2-amina; 1H-imidazol-2-amina; 1-(4-aminofenil)etan-1-ona; 4H-benzo[d][1,3]dioxin-6-amina; 1,3-dihidroisobenzofuran-5-amina; 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-6-amina; 4,5-dimetiltiazol-2-amina; 2-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 6-metilpiridin-2-amina; 4-metiltiazol-2-amina; 4,5,6,7-tetrahidrobenzo[d]tiazol-2-amina; 4-fenoxianilina; 2-metil-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirazin-8-amina; 4-(piridin-4-ilmetil)anilina; 4-aminobenceno-1,2-diol; 4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina; 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina; N1,N1,2-trimetilbenceno-1,4-diamina; 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina; amoniaco; 3-fluoro-4-morfolinoanilina; 7-aminoquinoxalin-2(1H)-ona; 3-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 4-(piperazin-1-il)anilina; 4-((dimetilamino)metil)anilina; 2-fluoro-4-morfolinoanilina; 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina; 8-amino-4,5-dihidro-1H-

benzo[b]azepin-2(3H)-ona; 5-amino-1,3-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona; 4-bencilanilina; 2-metil-4-morfolinoanilina; N1-metil-N1-(1-metilpiperidin-4-il)benceno-1,4-diamina; 4-(2-morfolinoetil)anilina; 3-cloro-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina; ciclohexano-1,2-diamina; piridin-4-amina; 2-(4-aminofenil)-N-(4-metoxifenetil)acetamida; 3-(piperazin-1-il)anilina; 4-amino-N-(2-(dietilamino)etil)benzamida; 2-(4-metilpiperazin-1-il)pirimidin-5-amina; 7-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 3-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 3-(2-(piperazin-1-il)etoxi)anilina; 6-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-amina; (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona; (4-aminofenil)(morfolino)metanona; 4-(pirrolidin-1-ilmetil)anilina; (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona; N2-(2-(dimetilamino)etil)pirimidin-2,5-diamina; 4-(morfolinometil)anilina; 4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)anilina; 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-fluoroanilina; 4-(2-(4-bencilpiperidin-1-il)etil)anilina; 4-((4-bencilpiperidin-1-il)metil)anilina; p-toluidina; 6-(2-(dimetilamino)etoxi)piridin-3-amina; 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina; N2-(3-(dimetilamino)propil)piridin-2,5-diamina; N2-(2-(dimetilamino)etil)piridin-2,5-diamina; 6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)piridin-3-amina; 4-(4-ciclopentilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-isobutilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-isopropilpiperazin-1-il)anilina; 4-(4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-il)anilina; 4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)anilina; ácido 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)acético; ácido 2-(4-amino-2-metoxifenoxi)acético; (4-aminofenil)metanol; 4-(4-(2-

(dimetilamino)etil)piperazin-1-il)anilina; ácido 2-(4-aminofenil)acético; ácido 6-amino-2-naftoico; ácido 3-aminobenzoico; ácido 4'-amino-[1,1'-bifenil]-4-carboxílico; 1-(4-aminofenil)-3-(m-tolil)urea; ácido 2-(4-aminofenoxi)acético; 2-metilisoindolin-5-amina; (4-amino-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona; 4-amino-N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilbenzamida; (4-aminofenil)(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)metanona; (4-aminofenil)(azetidin-1-il)metanona; 4-amino-N,N-dimetilbenzamida; (4-aminofenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona; 1-(4-aminobenzoil)piperidin-4-ona; (4-aminofenil)(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]decan-8-il)metanona; (4-aminofenil)(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)metanona; 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-6-amina; pentafluoruro de 3-aminofenilazufre; 4-fluoroanilina; 3,4-difluoroanilina; N-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida; 3-((6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3-il)amino)propan-1-ol; N3-fenetil-2H-benzo[b][1,4]oxazina-3,6-diamina; 3,5-difluoroanilina; 3-fluoro-4-metilanilina; 3,4,5-trifluoroanilina; 4-nitroanilina; 3-metoxi-4-morfolinoanilina; 3-(metilsulfonil)anilina; 2-(4-aminofenil)-1,1,1,3,3,3-hexafluoropropan-2-ol; 4-(difluorometoxi)-3-metoxianilina; 3-fluoro-4-(trifluorometil)anilina; 3-fluoro-4-(trifluorometoxi)anilina; 2,3-dimetoxianilina; 2,4-dimetoxianilina; 3,5-dimetoxianilina; 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida; 3-amino-N-ciclopropilbencenosulfonamida; 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-(metilsulfinil)anilina; 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-amino-N-metilbencenosulfonamida; 3-(morfolinosulfonil)anilina; 3-((trifluorometil)sulfonil)anilina; 2-((3-aminofenil)sulfonil)etan-1-ol; N-(4-aminofenil)-4-fluorobenzamida; 4-morfolino-3-nitroanilina; 2,4-

difluoroanilina; 2-aminobenzamida; 4-cloroanilina; N1,N1-dimetiletano-1,2-diamina; (1-metilpiperidin-4-il)metanamina; 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina; 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo; pentafluoruro de 4-aminofenilazufre; 3-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida; 2-(metilsulfonil)anilina; 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina; 3-((dimetilamino)metil)anilina; (4-aminofenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona.

Además, R^1 puede derivar de las siguientes aminas: formamida; 2-aminoetan-1-ol; prop-2-in-1-amina; N1-metiletano-1,2-diamina; 2-aminoacetonitrilo; 3-aminopropan-1-ol; butan-1-amina; ciclopropanamina; propan-2-amina; 3-aminopropanonitrilo; 4-aminobutan-1-ol; ciclobutanamina; 2-aminopropan-1-ol; acetamida; ciclopropilmetanamina; 5-aminopentan-1-ol; 2-aminoacetamida; isoxazol-3-amina; tiazol-2-amina; 3-aminopropano-1,2-diol; ciclopentanamina; piperidin-4-amina; piperidin-3-amina; pirimidin-2-amina; 2-aminociclopentanol; 3-aminopropanamida; tetrahidro-2H-piran-4-amina; 2-metilpropan-2-amina; o-toluidina; 2,2,2-trifluoroetan-1-amina; fenilmetanamina; piperidin-4-ilmetanamina; 2-aminociclohexanol; 4-aminobutanamida; piperidin-3-ilmetanamina; 1-metil-1H-pirazol-4-amina; 2-metoxianilina; 2-cloroanilina; 2-aminopropanamida; 4-metiltiofen-2-amina; 2-feniletan-1-amina; 1H-pirazol-5-amina; 5-metilisoxazol-3-amina; 2-morfolinoetan-1-amina; 1-(aminometil)-N-metilciclopropanamina; 1-metil-1H-pirrol-3-amina; 5-metiltiazol-2-amina; 5-metiltiofen-2-amina; 4-aminofenol; 3-fluoroanilina; 3,5-dimetilisoxazol-4-amina; 3-morfolinopropan-1-amina; 2-aminobutanamida; 4-yodo-anilina; (3-aminofenil)metanol; 2-aminotiazol-4-carbaldehído; 3-bromoanilina; 2,6-dimetilanilina; 4-etilanilina; 3-amino-2-metilfenol; 4-(metiltio)anilina; 3-

etilanilina; 1-feniletan-1-amina; 2-(4-aminofenil)etan-1-ol; 5-aminonicotinaldehído; 6-aminonicotinaldehído; 4-aminobenzaldehído; 3-aminobenzaldehído; indolin-6-amina; 4-amino-2-metoxifenol; 2-aminopirimidin-5-carbaldehído; 5-aminopirazin-2-carbaldehído; 5-aminopicolinaldehído; 3-metoxi-4-metilanilina; 6-aminopirazin-2-carbaldehído; N1,6-dimetilbenceno-1,3-diamina; 5-metil-1H-pirazol-3-amina; 4-etoxianilina; 2,3-dihidrobenzofuran-5-amina; 3-etoxianilina; benzo[d]tiazol-5-amina; benzo[d]tiazol-6-amina; piperidin-3-carboxamida; imidazo[1,2-a]piridin-6-amina; piperidin-4-carboxamida; benzo[d]tiazol-7-amina; benzo[d]isoxazol-5-amina; 4-metoxi-3-metilanilina; benzo[d]tiazol-2-amina; 4-vinilanilina; benzo[c][1,2,5]tiadiazol-4-amina; 1-aminociclopropanocarboxamida; 2-fenilciclopropanamina; 2-aminociclopentanocarboxamida; 3-vinilanilina; (5-amino-2-metoxifenil)metanol; 2-(4-aminofenoxi)etan-1-ol; 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; (4-amino-2-metoxifenil)metanol; 2-amino-4-metilpirimidin-5-carbaldehído; 6-amino-4-metilnicotinaldehído; 2-isopropoxianilina; 6-amino-2-metilnicotinaldehído; 4-amino-2-metilfenol; 5-amino-2-metilfenol; 3-cloro-4-metoxianilina; 3,5-dimetilanilina; N-(3-aminofenil)formamida; 2-(3-aminofenoxi)etan-1-ol; N-(6-aminopiridin-2-il)formamida; 4-amino-2-fluorofenol; 5-amino-2-hidroxibenzonitrilo; 4-amino-3-fluorofenol; N-(4-aminofenil)formamida; 2,4-dimetilanilina; 3,4-dimetilanilina; 2-fluoro-5-metilanilina; 2,5-dimetilanilina; quinoxalin-6-amina; quinolin-6-amina; 2-amino-3-metilbutanamida; quinoxalin-5-amina; naftalen-1-amina; naftalen-2-amina; 4-fluoro-3-metilanilina; quinolin-5-amina; quinolin-8-amina; 2,6-dimetilpirimidin-4-amina; 1-(4-aminofenil)etan-1-ol; 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b][1,4]oxazepin-7-amina; 3-metoxi-4-(metoximetil)anilina; 2-fluoro-4-metoxianilina; 5-amino-6-

metoxipirazin-2-carbaldehído; 2-amino-4-metoxipirimidin-5-carbaldehído; 6-amino-5-metoxinicotinaldehído; 3-cloro-4-fluoroanilina; 4H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 4-isopropilanilina; 4-amino-2,5-dimetilfenol; 4-amino-2-clorofenol; 4H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 3-(2-metoxietoxi)anilina; 4-metoxi-2-metilanilina; 5-metoxi-2-metilanilina; 3-(2-(metilamino)etoxi)anilina; 3-isopropilanilina; 4-amino-2,3-dimetilfenol; N-(5-amino-2-metilfenil)formamida; 2-amino-4-metilpentanamida; 4-cloro-3-metilanilina; 3-aminociclopentanocarboxamida; 2-cloro-5-fluoropirimidin-4-amina; 3,4-dihidroquinolin-6-amina; 2-amino-4-metilpentanotioamida; 2-(isopentiloxi)anilina; 6-amino-5-metilnicotinaldehído; 5-amino-6-metilpirazin-2-carbaldehído; 2-amino-6-metilpirimidin-4-carbaldehído; 2-metil-2H-indazol-6-amina; 5-amino-6-metilpicolinaldehído; 5-amino-4-metilpicolinaldehído; 4-isopropoxianilina; 1-metil-1H-indazol-5-amina; 3,5-dicloroanilina; 3,4-dicloroanilina; [1,1'-bifenil]-2-amina; 2,6-dimetoxipiridin-3-amina; 4-metoxi-3,5-dimetilanilina; 2-metil-2H-indazol-5-amina; 3-(etil(hidroxi)amino)anilina; 3-isopropoxianilina; N1-isopropilbenceno-1,3-diamina; 4-amino-5-cloro-2-metilfenol; 1-metil-1H-indol-4-amina; 1H-indazol-4-amina; 1-metil-1H-indazol-4-amina; 2-metil-2H-indazol-4-amina; 1H-indol-4-amina; 1H-benzo[d]imidazol-6-amina; 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-6-amina; 2-metilbenzo[d]tiazol-5-amina; 4-(metilsulfinil)anilina; 1-metil-1H-indol-5-amina; 3-(2-aminofenil)propanamida; ácido 2-((2-aminociclohexil)amino)acético; (2,3,6-trifluorofenil)metanamina; 5-bromo-2-cloropirimidin-4-amina; 1-metil-1H-indazol-7-amina; 1-metil-1H-benzo[d]imidazol-4-amina; 2-metil-2H-indazol-7-amina; 2-metilbenzo[d]oxazol-7-amina; 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 4-(4H-

1,2,4-triazol-4-il)anilina; 4-(1H-imidazol-1-il)anilina; 4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 5-aminoindolin-2-ona; 6-aminoindolin-2-ona; 3-metoxi-4-(2-metoxietoxi)anilina; 3-(4-amino-2-metoxifenoxi)propan-1-ol; 2-((4-aminofenil)(metil)amino)etan-1-ol; 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 4-amino-N-metilbenzamida; 3-amino-N-metilbenzamida; 1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; 4-(oxazol-4-il)anilina; 4-(pirrolidin-3-il)anilina; 2-(trifluorometoxi)anilina; 3-cloro-4-metoxi-5-metilanilina; ácido 2-((2-aminofenil)imino)acético; 3-(oxazol-5-il)anilina; (5-aminobenzofuran-2-il)metanol; 3,4,5-trimetilanilina; N-(5-amino-2-fluorofenil)formamida; 4-amino-1-metil-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo; 3-aminobenzoato de metilo; N-(3-amino-4-etoxifenil)formamida; 2-((3-aminofenil)amino)propan-1-ol; 2-metil-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina; 4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina; 3-(1H-pirazol-1-il)anilina; 2-amino-2-fenilacetamida; 4-(tiazol-4-il)anilina; 1,2-dimetil-1H-indol-4-amina; 4-(oxazol-5-il)anilina; 1-etil-1H-indol-4-amina; 3-(tiazol-2-il)anilina; 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)anilina; 3-(isoxazol-3-il)anilina; 4-(isoxazol-3-il)anilina; 4-(isoxazol-5-il)anilina; 4-(tiofen-2-il)anilina; 3-(1H-tetrazol-1-il)anilina; 4-(1H-tetrazol-1-il)anilina; 3-(1H-imidazol-1-il)anilina; 5-aminobenzofuran-2(3H)-ona; 8-metilquinolin-4-amina; 2-amino-2-(piridin-3-il)acetamida; 1-fenil-1H-pirazol-4-amina; 1-fenil-1H-pirrol-3-amina; 3-(2H-tetrazol-2-il)anilina; 3-(1H-1,2,4-triazol-1-il)anilina; 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina; 4-(1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina; 3-(pirrolidin-1-il)anilina; 3-(1H-pirrol-1-il)anilina; 4-(1H-pirrol-1-il)anilina; 4-(1,3,4-oxadiazol-2-il)anilina; 4-(tiazol-2-il)anilina; 3-(tiazol-4-il)anilina; 3-(oxazol-4-il)anilina; 3-(tiazol-5-il)anilina; 4-(tiazol-5-il)anilina; 6-fluoronaftalen-2-

amina; 2-((2-aminociclohexil)amino)acetato de metilo; 4-isobutoxianilina; 2-metilquinolin-6-amina; 2-metilquinolin-8-amina; 3-metilcinolin-5-amina; 2-(4-aminofenil)propan-2-ol; 2-((4-aminofenil)(etil)amino)etan-1-ol; 4-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina; 4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina; 3-metoxi-4-((2-metoxietoxi)metil)anilina; N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-diamina; 4-isopropoxi-3-metoxianilina; ácido 4-amino-2-metoxibenzoico; 4-(piperidin-4-il)anilina; 4-amino-N,2-dimetilbenzamida; 6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-3-amina; 6-(piperidin-4-il)piridin-3-amina; 4-(3-(dimetilamino)propil)anilina; 4-(piridin-3-il)anilina; 4-(piperidin-3-il)anilina; 2-etil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 3,5-dicloro-4-metoxianilina; 4-amino-2-cloro-6-metilfenol; 3-(4-aminofenoxi)propano-1,2-diol; 3-(terc-butil)anilina; 2-(5-amino-1H-indazol-1-il)etan-1-ol; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)etan-1-ol; 4-cloro-2,5-dimetoxianilina; 3-aminobenzoato de etilo; 4-(terc-butil)anilina; 4-cloro-3,5-dimetilanilina; N-(3-amino-5-clorofenil)formamida; 4-(trifluorometil)anilina; [1,1'-bifenil]-3-amina; 6-amino-2H-cromen-2-ona; 7-amino-2H-cromen-2-ona; 2-(4-aminofenil)acetato de metilo; 2-(3-aminofenil)acetato de metilo; 5-amino-2-hidroxibenzoato de metilo; 4-amino-2-hidroxibenzoato de metilo; ácido 5-amino-2-metoxibenzoico; 3-(2-(dimetilamino)etoxi)anilina; 4-metil-4H-benzo[b][1,4]oxazin-7-amina; 3-amino-4-isopropilfenol; 5-metil-3-fenilisoxazol-4-amina; 3-(pirimidin-2-il)anilina; 3-(pirimidin-5-il)anilina; 2,3-dihidro-1H-pirrolo[1,2-a]indol-8-amina; 4-(pirimidin-2-il)anilina; 3-(piridin-3-il)anilina; 4-(piridin-2-il)anilina; 6-metoxinaftalen-2-amina; 2-metil-2H-indol-4-amina; 4-cloronaftalen-1-amina; 3-(piridin-4-il)anilina; 4-amino-2-metoxibenzamida; 3-(5-metil-1H-tetrazol-1-il)anilina; 2-fluoro-4-(1H-pirazol-1-

il)anilina; 2-fluoro-4-(tiazol-4-il)anilina; 4-(pirimidin-5-il)anilina; 3-(pirazin-2-il)anilina; 4-(pirazin-2-il)anilina; 3-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina; 3-(piridazin-4-il)anilina; 4-(piridazin-4-il)anilina; 4-(piridin-4-il)anilina; 3-(piridin-2-il)anilina; [1,1'-bifenil]-4-amina; 7-cloro-1H-indazol-6-amina; 6-bromonaftalen-2-amina; 3-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)anilina; 4-(4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)anilina; 4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)anilina; 3-(1-metil-1H-imidazol-2-il)anilina; 4-(2-metil-1H-imidazol-1-il)anilina; 3-(2-metil-1H-imidazol-1-il)anilina; 2-(4-aminofenil)-2-metilpropan-1-ol; 1-(4-aminofenil)azetidin-3-ol; 2-aminoquinazolin-6-carbaldehído; 1-(4-aminofenil)-2-metilpropan-2-ol; 2-(4-aminofenoxi)-N-metilacetamida; 4-(1,4-oxazepan-4-il)anilina; 3-metoxi-4-(pirrolidin-1-il)anilina; 4-amino-N-propilbenzamida; 3-aminoquinolin-6-carbaldehído; 4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)anilina; 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)anilina; 4-(piridin-4-iloxi)anilina; 4-(3-fluoroazetidin-1-il)anilina; 4-amino-N-(2-hidroxietil)benzamida; 1-(4-aminofenil)ciclobutanol; 2-aminoquinolin-6-carbaldehído; 4-(2-metoxipropan-2-il)anilina; 2-((4-amino-2-metoxifenil)(metil)amino)etan-1-ol; 4-metoxi-3-(pirrolidin-1-il)anilina; 4-(3-metilazetidin-1-il)anilina; 2,3-dimetil-2H-indazol-6-amina; 4-(trifluorometoxi)anilina; 3-metil-1H-indazol-6-amina; 1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-amina; 3-(trifluorometoxi)anilina; 4-amino-N-etoxibenzamida; 3-amino-N-propilbenzamida; 4-((2-metil-1H-imidazol-1-il)metil)anilina; 3-(5-amino-1H-indazol-1-il)propan-1-ol; 4-amino-2,6-diclorofenol; 3-(6-amino-1H-indazol-1-il)propan-1-ol; 2-((3-aminofenil)imino)acetamida; 5-amino-2-metoxibenzoato de metilo; 2-((2-aminofenil)imino)acetato de etilo; 4-((trifluorometil)tio)anilina; ácido 5-amino-2-

hidroxibenzoico; ácido 4-amino-2-hidroxibenzoico; ácido 2-((3-aminofenil)imino)acético; 2,2'-((3-aminofenil)azanodiil)bis(etan-1-ol); 2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-amina; 2-((metilamino)metilen)-2,3-dihidrobenzofuran-5-amina; etilcarbamato de 3-aminofenilo; 1-(4-aminofenil)-3-etilurea; 1-(3-aminofenil)-3-etilurea; 6-amino-2-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 4-metil-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2-metil-1H-indol-4-amina; 3-(4-aminopiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo; 4-(piridin-3-iloxi)anilina; 1-(3-aminofenil)pirrolidin-2-ona; 4-(5,6-dihidro-4H-1,3-oxazin-2-il)anilina; 4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)anilina; 6-aminoquinolin-2-carbonitrilo; 2-cloro-5-ciclopropilpirimidin-4-amina; 3-(3-aminopiperidin-1-il)-3-oxopropanonitrilo; 3-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)anilina; 3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)anilina; dibenzo[b,d]furan-2-amina; 3-metoxi-4-(oxazol-5-il)anilina; 4-metoxi-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 1-(4-aminofenil)pirrolidin-3-ol; 1-(4-aminofenoxi)-2-metilpropan-2-ol; 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)anilina; (4-(4-aminofenil)morfolin-3-il)metanol; 4-(2H-tetrazol-5-il)anilina; 2-metoxi-N1-(2-metoxietil)-N1-metilbenceno-1,4-diamina; 4-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)anilina; 5-amino-1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-carbaldehído; 2-((4-amino-2-etoxifenil)(metil)amino)etan-1-ol; 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1H-imidazol-4-il)anilina; 4-(metilsulfonil)anilina; 2-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina; 4-(1-metilpirrolidin-3-il)anilina; 5-amino-2-metilisoindolin-1-ona; 6-amino-2-metilisoindolin-1-ona; 3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 2-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 4-metoxi-3-(trifluorometil)anilina; 2-((3-aminofenil)imino)-N-metilacetamida; 3-(1H-tetrazol-5-il)anilina; N-(4-

aminofenil)-N-metilacetamida; 3-(benciloxi)anilina; 3-(1H-pirazol-3-il)anilina; ácido 2-amino-7-oxabiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-8-carboxílico; (5-amino-1H-indol-2-il)metanol; 6-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; (4-amino-2-hidroxifenil)carbamato de etilo; 3-fluoro-4-(tiazol-4-il)anilina; 3-fluoro-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 4-amino-N-(3-hidroxipropil)benzamida; 3-fluoro-4-(1H-imidazol-1-il)anilina; 1-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona; 1-(4-aminofenil)-1-metilurea; 4-aminobenzoato de butilo; 4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina; 3-(2-metiltiazol-4-il)anilina; 4-(3-metil-1H-pirazol-1-il)anilina; 3-metil-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-metil-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 2-amino-2-(3-hidroxifenil)acetamida; 2-amino-2-(3-fluorofenil)acetamida; 3-fluoro-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-fluoro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-amino-2-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo; 3-fluoro-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-(2H-tetrazol-5-il)anilina; 3-cloro-1H-indazol-5-amina; 4-(metiltio)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-(2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)anilina; 2'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina; 3-(1-metil-1H-pirazol-3-il)anilina; 3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)anilina; 3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)anilina; 3-(4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-(4-metil-1H-1,2,3-triazol-1-il)anilina; 3-(5-metilisoxazol-3-il)anilina; 3-metil-5-(2H-tetrazol-2-il)anilina; 3-metil-4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-metil-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 3-(5-metilfuran-2-il)anilina; 2-amino-2-(m-tolil)acetamida; 2-amino-2-(p-tolil)acetamida; 3-amino-1H-indazol-6-carbaldehído; 3-etoxi-4-morfolinoanilina; 3-amino-1H-indazol-5-carbaldehído; 1-(4-aminofenil)piperidin-3-ol; 3-

metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)oxi)anilina; 2-(4-amino-2-metoxifenoxi)-N-metilacetamida; 2-amino-1H-benzo[d]imidazol-6-carbaldehído; 2-(4-aminofenoxi)-N-(2-hidroxietil)acetamida; 5-amino-2-morfolinobenzonitrilo; 1-(4-aminofenil)piperidin-4-ol; (1-(4-aminofenil)pirrolidin-3-il)metanol; 4-(4-fluoropiperidin-1-il)anilina; 3-(metoximetil)-4-morfolinoanilina; 3-metoxi-4-((tetrahidrofuran-2-il)metoxi)anilina; 4-(3-(dimetilamino)propoxi)-3-metoxianilina; 1-(4-amino-2-metoxifenil)azetidin-3-ol; 4-amino-N-(2-hidroxietil)-2-metoxibenzamida; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-2-metilpropan-2-ol; 3-(4-aminofenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol; 4-(2-metilmorfolino)anilina; 6-(2-metilmorfolino)piridin-3-amina; 3-metil-4-(piperidin-4-il)anilina; 4-(2-morfolinoetoxi)anilina; 3-(2-morfolinoetoxi)anilina; 3-metil-4-morfolinoanilina; (1-(4-aminofenetil)pirrolidin-2-il)metanol; 4-(2-metilpiridin-4-il)anilina; 6-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-3-amina; 2-(2-metilmorfolino)pirimidin-5-amina; 3-metil-4-(tetrahidro-2H-piran-4-il)anilina; 4-amino-N-ciclopropilbenzamida; 4-(1-metilpiperidin-3-il)anilina; 4-(1-etilpirrolidin-3-il)anilina; 5-metil-6-morfolinopiridin-3-amina; 4-metil-3-(trifluorometil)anilina; ácido 5-aminobenzofuran-2-carboxílico; 2-((dimetilamino)metil)benzofuran-5-amina; 2-((3-aminofenil)imino)acetato de etilo; 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina; 4-amino-2-(trifluorometil)fenol; ácido 5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxílico; N-(4-aminofenil)metanosulfonamida; 7-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-amino-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3-metil-5-(trifluorometil)anilina; 6-amino-1-metil-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (4-aminofenil)(metil)carbamato de metilo; N-(4-aminofenil)-2-hidroxi-N-metilacetamida; 6-

aminoquinolin-2(1H)-ona; 6-amino-1-metilquinolin-2(1H)-ona; 4-(etilsulfonil)anilina; N-(4-aminofenil)-N-metilpropionamida; 4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)anilina; 2-amino-2-(3-clorofenil)acetamida; 5-fluoro-4-(piperazin-1-il)pirimidin-2-amina; 4-(2-(piperidin-1-il)etoxi)anilina; 3-cloro-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 4-cloro-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; (1-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol; 3-(5-fluoropirimidin-2-il)anilina; 4'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina; 3'-fluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-bromo-3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; dibenzo[b,d]furan-3-amina; 3-bromo-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-metoxi-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina; 3-metoxi-5-(1H-tetrazol-1-il)anilina; 2-amino-2-(4-metoxifenil)acetamida; 1-(4-aminofenil)-3-metilazetidin-3-ol; (4-(4-aminofenil)morfolin-2-il)metanol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)pirrolidin-3-ol; 2-(5-amino-2-morfolinofenoxi)etan-1-ol; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)metanol; 4-(4-aminofenoxi)ciclohexanol; 4-(4-aminofenil)piperazin-2-ona; 4-(3,3-difluoroazetidin-1-il)anilina; 2-(1-(4-aminofenil)pirrolidin-3-il)etan-1-ol; 4-amino-N-(oxetan-3-il)benzamida; 1-(4-aminofenil)-2,2,2-trifluoroetan-1-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenoxi)-2-metilpropan-2-ol; 3-metoxi-4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)anilina; 4-amino-N-(2-hidroxietil)-N-metilbenzamida; 2-(4-aminofenoxi)-N,N-dimetilacetamida; 4-(3-fluoro-3-metilazetidin-1-il)anilina; 3-metil-4-(2-metilmorfolino)anilina; 4-(1-etilpiperidin-4-il)anilina; 3-fluoro-4-(2-metilmorfolino)anilina; 3-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina; 4-(2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazol-6-il)anilina; 3-fluoro-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina; 5-metil-6-(2-metilmorfolino)piridin-3-amina; 3-fluoro-4-(piperazin-1-ilmetil)anilina; 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-4-amina; 1-(6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-

il)etan-1-ona; 4-amino-N,N-dietilbenzamida; 5-(4-etilpiperazin-1-il)piridin-2-amina; 2-(isopropilsulfonil)anilina; 3-metil-4-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina; 2-metil-5-(2-morfolinoetoxi)anilina; 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de metilo; 5-amino-N-metil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato de metilo; 3-metoxi-5-(trifluorometil)anilina; 5-amino-N-metilbenzofuran-2-carboxamida; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-hidroxietil)acetamida; 4-cloro-3-(trifluorometil)anilina; 3-nitroanilina; 4-amino-2,3-dihidrobenzofuran-7-carboxilato de metilo; 6-amino-N-metil-1H-indol-1-carboxamida; 2-amino-7-oxabiciclo[4.2.0]octa-1(6),2,4-trien-8-carboxilato de etilo; isopropilcarbamato de 3-aminofenilo; 3-cloro-4-morfolinoanilina; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)acetamida; 1-(4-aminofenil)azetidin-2-carboxamida; 6-amino-2-naftamida; 3-amino-5-(2H-1,2,3-triazol-2-il)benzonitrilo; 3-amino-5-(1H-1,2,3-triazol-1-il)benzonitrilo; 4-amino-N-ciclobutilbenzamida; 3-(4-metoxipirimidin-2-il)anilina; 4-(6-metoxipiridin-3-il)anilina; 3-(6-metoxipiridin-2-il)anilina; 3-(6-metoxipiridin-3-il)anilina; 3'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; N-(4-aminofenil)-3-hidroxi-N-metilpropanamida; 9-metil-9H-carbazol-3-amina; 2-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)etan-1-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)piperidin-3-ol; 1-(4-aminofenil)-3-metilpirrolidin-3-ol; 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ol; 4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)anilina; 4-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-il)anilina; 3-(2-metoxietoxi)-4-morfolinoanilina; 3-(4-amino-2-metoxifenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)piperidin-4-ol; (1-(4-amino-2-metoxifenil)pirrolidin-3-il)metanol; 4-(3-metoxi-3-metilazetidin-1-il)anilina; 1-(4-amino-2-

etoxifenoxi)-2-metilpropan-2-ol; 1-(4-amino-2-etoxifenil)pirrolidin-3-ol; 4-amino-N-etil-N-(2-hidroxietil)benzamida; 4-((4-etilpiperazin-1-il)metil)anilina; 1-(4-aminofenil)-3-etilazetidin-3-ol; 3-metil-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 4-metil-3-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 1-(4-aminofenetil)piperidin-4-ol; 2-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)etan-1-ol; 3-metil-4-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)anilina; 2-metoxi-5-metil-4-(piperidin-4-il)anilina; 4-(1-(2-metoxietil)-1H-pirazol-4-il)anilina; 3-fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)anilina; 4-amino-N-ciclopentilbenzamida; 4-(1-(2-metoxietil)pirrolidin-3-il)anilina; 2-metoxi-4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina; 2-(4-(4-amino-1H-pirazol-1-il)piperidin-1-il)acetonitrilo; (4-aminofenil)(piperazin-1-il)metanona; 1-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; 4-(2-(4-metilpiperazin-1-il)etil)anilina; 4-(1,2-dimetilpiperidin-4-il)-3-fluoroanilina; 2-(5-amino-1H-indazol-1-il)acetato de metilo; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)acetato de metilo; 2-(5-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilacetamida; 3-cloro-4-(trifluorometoxi)anilina; 4-(4,5-dicloro-1H-imidazol-1-il)anilina; 2-(6-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilacetamida; (3-aminofenil)(fenil)metanona; 3-amino-5-formamidobenzoato de metilo; 5-metoxi-2-metil-[1,1'-bifenil]-4-amina; 2-((3-aminofenil)imino)-N,N-dimetilacetamida; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-(metilamino)etil)acetamida; 5-aminobenzofuran-2-carboxilato de etilo; 1-(4-aminofenil)pirrolidin-2-carboxamida; (1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)metanol; 4-amino-N-(2-hidroxietil)bencenosulfonamida; 4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-2-ona; 3-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)anilina; 3-(1H-indazol-1-il)anilina; 3-(2H-benzo[d][1,2,3]triazol-2-il)anilina; 3-

(1H-benzo[d]imidazol-1-il)anilina; 3-(2H-indazol-2-il)anilina; 3-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)anilina; 3-(4-aminofenil)piridin-2(1H)-ona; 3-(benzo[d][1,3]dioxol-4-il)anilina; 3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)anilina; 3-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)anilina; 3-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)anilina; 4-(imidazo[1,2-a]piridin-6-il)anilina; 6-amino-N-metil-2-naftamida; 3-fluoro-4-(4-metil-1H-pirazol-1-il)anilina; 1-(4-aminofenil)-4-metilpiperidin-4-ol; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-metilazetidin-3-ol; (4-(4-amino-2-metoxifenil)morfolin-2-il)metanol; 2-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)acetaldehído; 4-(4-(3-fluoropropil)piperazin-1-il)anilina; 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)anilina; 4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)anilina; 4-(8-oxa-3-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)anilina; 4-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida; (4-aminofenil)(3-hidroxiazetidin-1-il)metanona; 3-(4-amino-2-etoxifenoxi)-2,2-dimetilpropan-1-ol; 4-(4-etilpiperazin-1-il)-3-metoxianilina; 4-(2,6-dimetilmorfolino)anilina; 1-(4-aminofenil)-3-metilpiperidin-3-ol; 2-(4-aminofenil)-N,2-dimetilpropanamida; 4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)anilina; 4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il)anilina; 4-(2-(4-etilpiperazin-1-il)etil)anilina; 4-amino-N-fenilbenzamida; 3-((dimetilamino)metil)-1H-indazol-6-amina; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 4-(4-etoxipiperidin-1-il)-3-fluoroanilina; 6-(2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-amina; 6-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)piridin-3-amina; 4-metil-3-(2-morfolinoetoxi)anilina; 6-amino-2,2-dimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3-(5-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilpropanamida; 3-(6-amino-1H-indazol-1-il)-N-metilpropanamida; 5-amino-N-(2-hidroxietil)benzofuran-2-carboxamida; 3-(5-amino-2H-indazol-2-il)-N-metilpropanamida; N-(3-amino-5-(trifluorometil)fenil)formamida; 4-

(benciloxi)-3-cloroanilina; 6-amino-2,2-difluoro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-amino-N-(2-hidroxietil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; ácido 5-amino-1H-indol-2-carboxílico; 5-amino-3-oxo-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato de metilo; 2-amino-8-metil-7-oxabiciclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-5-carboxilato de metilo; 2-metoxi-5-nitroanilina; N-(3-aminofenil)pivalamida; N-(4-aminofenil)-N-metilciclopropanocarboxamida; N-(4-amino-2-clorofenil)-N-metilacetamida; 3-((4-aminofenil)sulfonil)propanonitrilo; 2-morfolinoquinolin-6-amina; 4-amino-N-(2-metoxietil)bencenosulfonamida; 4-amino-N-ciclopropil-N-metilbenzamida; 4-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 1-(4-aminofenil)piperidin-2-carboxamida; 3,5-difluoro-4-morfolinoanilina; 4-(4-aminofenil)tiomorfolin-2,3-diona; 3-(2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-il)anilina; 3-(quinolin-3-il)anilina; 3-(quinolin-4-il)anilina; 3',4'-difluoro-[1,1'-bifenil]-3-amina; 3-(quinolin-5-il)anilina; 3-(quinolin-8-il)anilina; 3-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)anilina; 4-(2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)anilina; 3-(quinolin-6-il)anilina; 4-(metilsulfinil)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina; 2',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2',3'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 3',4'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpirrolidin-2-carboxamida; 3-aminopiperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 2-(4-(4-amino-2-metoxifenil)piperazin-1-il)etan-1-ol; 1-(4-amino-2-etoxifenil)-3-metilazetidin-3-ol; 4-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-il)anilina; 4-(7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonan-2-il)anilina; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-3-metilpirrolidin-3-ol; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; 2-(4-aminofenil)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; 1-(4-amino-2-fluorofenil)-3-

metilazetidin-3-ol; 4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)anilina; 4-(1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)-3-metilanilina; 3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)propanonitrilo; 4-amino-N-(3-metoxipropil)bencenosulfonamida; 2-fluoro-5-metil-4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina; 4-(1-isopropilpiperidin-4-il)anilina; 2-(3-aminofenoxi)-1-morfolinoetan-1-ona; 2-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetonitrilo; 4-(1-(3-fluoropropil)piperidin-4-il)-3-metilanilina; 3-(5-amino-1H-indazol-1-il)propanoato de etilo; 3-(6-amino-1H-indazol-1-il)propanoato de etilo; 5-amino-N,N-dimetil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de etilo; 3-(5-amino-2H-indazol-2-il)propanoato de etilo; 4-fluoro-3-nitroanilina; 2-fluoro-5-nitroanilina; 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de metilo; (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo; (3-aminofenil)carbamato de terc-butilo; 4-metil-3-nitroanilina; 2-metil-5-nitroanilina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpiperidin-2-carboxamida; 4-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; (4-aminofenil)(metil)carbamato de isopropilo; 2-(morfolinometil)quinolin-6-amina; 4-(pirrolidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-aminociclohexanocarboxilato de bencilo; 4-amino-N-ciclobutil-N-metilbenzamida; 1-(4-aminofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida; 2-(4-aminofenoxi)-1-morfolinoetan-1-ona; 4-amino-N-ciclopropilbencenosulfonamida; 2'-(pirrolidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 1-(metilsulfonil)-1H-indazol-6-amina; N-(4-aminofenil)-2-(dimetilamino)-N-metilacetamida; 5-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiridin-2-amina; 4-(2-metil-1-morfolinopropan-2-il)anilina; 1-(4-amino-2-metoxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol; 5-amino-2-morfolinobenzamida; (4-aminofenil)(4-hidroxipiperidin-1-il)metanona; 3-metoxi-4-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)anilina; 1-(4-amino-2-

metoxifenil)-3-metilpiperidin-3-ol; 3-(4-aminofenil)-1,4-dimetilpiperazin-2-ona; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)etan-1-ona; 4-(2-(4-(2-metoxietil)piperazin-1-il)etil)anilina; 4-amino-N-(2-morfolinoetil)benzamida; 2-(metilsulfonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-amina; 1-(4-aminofenetil)-N,N-dimetilpirrolidin-3-amina; 3-metil-4-(3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi)anilina; 3-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)propanonitrilo; 3-cloro-4-(2,6-dimetilmorfolino)anilina; 5-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo; 2-((3-aminofenil)imino)-1-morfolinoetan-1-ona; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2,3-dihidroxipropil)acetamida; 2-((3-aminofenil)imino)-1-(piperazin-1-il)etan-1-ona; 4-cloro-3-nitroanilina; 4-(pirrolidin-1-ilsulfonil)anilina; 2,2,3,3-tetrafluoro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-amina; 5-amino-2-(trifluorometoxi)benzoato de metilo; 7-amino-1H-indol-2-carboxilato de etilo; 5-amino-N-isopropil-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 1-(4-(5-aminopiridin-2-il)piperazin-1-il)etan-1-ona; 3-(aminometil)piperidin-1-carboxilato de bencilo; 6-amino-N,N-dimetil-2-naftamida; 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-aminofenil)piperidin-3-carboxamida; 4-(piperidin-1-il)-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-amina; 4-amino-N-ciclobutilbencenosulfonamida; ácido 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxílico; 1-(4-aminofenil)-4-hidroxipirrolidin-2-carboxamida; 1-(4-aminofenil)piperidin-4-carboxamida; 2'-(piperidin-4-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2'-(piperidin-3-il)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 2-fenil-1H-indol-4-amina; 2',5'-dimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpirrolidin-3-carboxamida; 2-(4-aminofenoxi)acetato de terc-butilo; (4-aminofenil)(2-(hidroximetil)morfolino)metanona; 4-amino-N-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)benzamida; 1-(4-amino-2-etoxifenil)-4-metilpiperidin-4-ol; (4-aminofenil)(3-

hidroxi-3-metilazetidin-1-il)metanona; 3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)propano-1,2-diol; 1-(4-aminofenetil)-N,N-dimetilpiperidin-4-amina; 4-(2,2-dimetilmorfolino)-3-metilanilina; 4-amino-N-(1-metilpiperidin-4-il)benzamida; 4-(2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)tiazol-4-il)anilina; 4-(2-(piperidin-3-il)tiazol-4-il)anilina; 4-(2-(piridin-3-il)tiazol-4-il)anilina; 4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-ciclopentilpiperidin-4-il)anilina; 3-(1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)-1H-indazol-6-amina; 4-(1-etilpiperidin-4-il)-2-metoxi-5-metilanilina; 4-(4-aminofenil)piperazin-1-carboxilato de metilo; 2-((3-aminofenil)imino)acetato de terc-butilo; (5-aminobenzofuran-2-il)(pirrolidin-1-il)metanona; 3-amino-5-(trifluorometil)benzoato de metilo; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(3-(dimetilamino)propil)acetamida; 6-amino-4H-benzo[b]imidazo[1,5-d][1,4]oxazina-3-carboxilato de etilo; 1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-3-carboxamida; 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)propan-1-ona; 2-amino-4-(m-tolil)pirimidin-5-carboxamida; 2-amino-4-(2-(2-hidroxietil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida; 4-(morfolinosulfonil)anilina; 4-((tiazol-4-ilmetil)sulfonil)anilina; 4-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)anilina; 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-5-(trifluorometil)anilina; 1-(4-aminofenil)-N-metilpiperidin-3-carboxamida; 1-(4-aminofenil)-N-metilpiperidin-4-carboxamida; 6-amino-2,2,4-trimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 1-(4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona; 2-(4-aminofenilsulfonamido)acetamida; 4-(fenilsulfonil)anilina; 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)-4-(trifluorometil)anilina; 3-morfolino-4-(1H-pirazol-1-il)anilina; 3-(1H-1,2,3-triazol-1-il)-4-(trifluorometil)anilina; 4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-

1-il)anilina; ácido 2-(6-amino-2-oxo-3,4-dihidroquinolin-1(2H)-il)acético; 1-(4-aminofenil)-4-hidroxi-N-metilpirrolidin-2-carboxamida; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida; 4-(4-((dimetilamino)metil)piperidin-1-il)-5-fluoropirimidin-2-amina; 7-amino-2,2,4-trimetil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 3-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-7-il)anilina; N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)acetamida; 1-(4-(4-aminofenil)-1,4-diazepan-1-il)etan-1-ona; 1-(4-(4-aminofenil)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-il)etan-1-ona; 1-(4-(4-aminofenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-2-il)etan-1-ona; 2-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)propan-2-ol; 4-(piperidin-4-il)-3-(trifluorometil)anilina; 4-(1-ciclopropilpiperidin-4-il)-3-metilanilina; 4-(piperazin-1-il)-3-(trifluorometil)anilina; ácido 1-(4-aminofenetil)piperidin-3-carboxílico; ácido 1-(4-aminofenetil)piperidin-4-carboxílico; 4-morfolino-3-(trifluorometil)anilina; 4-amino-N-(4-clorofenil)benzamida; 4-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)butan-2-ona; 4-(4-aminofenil)-N-etilpiperidin-1-carboxamida; 4-(1-isopropilpiperidin-4-il)-3-metilanilina; 2-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)acetamida; (5-aminobenzofuran-2-il)(morfolino)metanona; 5-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxamida; 5-amino-N-(2,3-dihidroxipropil)benzofuran-2-carboxamida; 5-amino-N-(1,3-dihidroxipropan-2-il)benzofuran-2-carboxamida; 2-amino-4-(3-metoxifenil)pirimidin-5-carboxamida; 3-amino-N-metoxi-N-fenilbenzamida; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-2-carboxamida; 2-amino-4-(3-etilfenil)pirimidin-5-carboxamida; 1-(1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)urea; 2-(1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)acetamida; 2-amino-4-(3-(hidroximetil)piperidin-1-il)pirimidin-5-carboxamida; 4-(4-(piridin-2-il)piperazin-1-

il)anilina; 3-(4-fenilpiperazin-1-il)anilina; 3'-morfolino-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4'-morfolino-[1,1'-bifenil]-3-amina; 3'-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-amina; 4'-morfolino-[1,1'-bifenil]-4-amina; 2'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)-2-metoxietan-1-ona; 2',3',4'-trimetoxi-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-acetil-1-(4-aminofenil)piperazin-2-ona; (2-aminociclohexil)(terc-butil)carbamato; 4-(4-(1-metilciclopropil)piperazin-1-il)anilina; 2-(4-aminofenoxi)-1-(3-hidroxi-3-metilazetidin-1-il)etan-1-ona; (4-aminofenil)(4-hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)metanona; 4-(2-(4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-il)etil)anilina; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)etan-1-ona; 4-(1-(metilsulfonil)pirrolidin-3-il)anilina; 4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-metilpiperidin-4-il)-3-(trifluorometil)anilina; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-2-(etilamino)etan-1-ona; 4-(1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)anilina; 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-3-metoxipropan-2-ol; 2-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-N-metilacetamida; 4-(4-bencilpiperazin-1-il)anilina; 2-((3-aminofenil)imino)-1-(4-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-morfolinoetil)acetamida; (5-aminobenzofuran-2-il)(1,4-diazepan-1-il)metanona; (6-aminonaftalen-2-il)(morfolino)metanona; 1-(4-(4-amino-3-metilfenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 1-((1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)metil)urea; 4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-1-carboxamida; 1-(4-(4-amino-2-fluorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 1-(4-(4-aminofenil)-2-metilpiperazin-1-il)etan-1-ona; 4-(1-(metilsulfonil)piperidin-4-il)anilina; 4-(2-(4-morfolinopiperidin-1-il)etil)anilina; 3-metil-4-(1-(piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-

(metilsulfonil)piperidin-3-il)anilina; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(etilamino)etan-1-ona; 1-(3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona; 3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)propanoato de etilo; 6-amino-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo; 4-(benciloxi)-3-(trifluorometil)anilina; 5-amino-N-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)benzofuran-2-carboxamida; 1-((4-aminofenil)sulfonil)piperidin-4-ol; 4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-4-carboxamida; 2-amino-4-(4-(2-hidroxietil)-1,4-diazepan-1-il)pirimidin-5-carboxamida; 4-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida; 1-(4-(4-amino-2-clorofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 3-(2-amino-5-nitrofenil)propanamida; 3-(4-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperazin-1-il)-3-oxopropanonitrilo; 3-fluoro-4-(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)anilina; (4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)(ciclopropil)metanona; 1-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)piperidin-2-ona; 1-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-3-il)piridin-2(1H)-ona; 1-(3'-amino-[1,1'-bifenil]-4-il)piridin-2(1H)-ona; 4-(metilsulfonil)-3-morfolinoanilina; 3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-amina; 4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-4-amina; 3'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4'-(metilsulfonil)-[1,1'-bifenil]-3-amina; 4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-carboxilato de metilo; N-(4-aminofenil)-2-(benciloxi)-N-metilacetamida; ácido 2-(4-amino-N-metilfenilsulfonamido)acético; 1-(4-aminofenil)-4-hidroxi-N,N-dimetilpirrolidin-2-carboxamida; 1-(4-aminofenil)-N,N-dimetilpiperidin-3-carboxamida; N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-N-metilacetamida; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona; 4-(1-(4,4,4-trifluorobutil)piperidin-4-il)anilina; 3-metil-4-(6-(piperazin-1-il)piridin-3-il)anilina; 1-(1-(2-

(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)-1H-pirazol-4-amina; 1-(4-(5-aminopiridin-2-il)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona; 4-(1-(etilsulfonil)piperidin-4-il)anilina; 2-((3-aminofenil)imino)-N-(2-(bencilamino)etil)acetamida; 1-(4-(4-aminofenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metoxietan-1-ona; N-(1-(2-amino-5-fluoropirimidin-4-il)piperidin-4-il)-2-cianoacetamida; 4-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)anilina; 4-(4-(metilsulfonil)-1,4-diazepan-1-il)anilina; 4-(1-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina; 4-(2-(metilsulfonil)-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)anilina; 2-amino-4-(metil(1-metilpiperidin-4-il)amino)pirimidin-5-carboxamida; 4-(4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 1-(4-(4-aminobenzoil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 4-(2-metil-4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 2,6-diisopropil-4-fenoxianilina; 2-metil-4-(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; 3-metil-4-(1-(2-morfolinoetil)-1H-pirazol-4-il)anilina; 4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)anilina; 1-(4-(4-amino-2-metilfenil)piperidin-1-il)-2-(dimetilamino)etan-1-ona; 5-amino-2-(morfolin-4-carbonil)benzofuran-3(2H)-ona; (6-amino-4H-cromen-4-il)carbamato de terc-butilo; 2-amino-4-(3,5-dimetilfenil)pirimidin-5-carboxamida; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(pirrolidin-1-il)metanona; 4-acetil-1-(4-aminofenil)piperazin-2-carboxamida; 3-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-1,1,1-trifluoropropan-2-ol; 3-(4-aminofenil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo; 1-(3-aminobenzoil)piperidin-4-carboxilato de etilo; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(morfolino)metanona; (1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)(piperidin-1-il)metanona; 4-acetil-1-(4-aminofenil)-N-metilpiperazin-2-carboxamida; 4-(4-aminofenil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo; 2-(4-amino-N-metilfenilsulfonamido)acetato de butilo; 4-(4-

(ciclopropilsulfonil)piperazin-1-il)anilina; N-(1-(4-aminofenil)piperidin-4-il)-N-metilmetanosulfonamida; 4-(4-(etilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)anilina; 3-metil-4-(1-(2-(metilsulfonil)etil)piperidin-4-il)anilina; (4-aminofenil)(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metanona; 4-(4-(ciclopropilsulfonil)-2-metilpiperazin-1-il)anilina; 1-(4-(4-aminofenil)piperidin-1-il)-2-(metilsulfonil)etan-1-ona; 4-((6-amino-2H-indazol-2-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo; 4-((6-amino-1H-indazol-1-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo; 4-((6-amino-1H-indazol-1-il)metil)-3-metoxi-N-metilbenzamida; 5-amino-2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilato de 2-isopropil-5-metilciclohexilo; 4-amino-3-(2-amino-5-nitrobencil)-4-oxobutanoato de etilo; 3,4-bis(3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il)anilina.

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula (I):

N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-fenil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; 3-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; ácido 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzoico; 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida; 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzonitrilo; N-(1H-indazol-5-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-5-il)-5-(6-(pirrolidin-

1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2-((5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida; N-(1H-indazol-6-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(1H-indazol-6-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(4-clorofenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-fenil-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-fenil-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-pirazol-3-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(piridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,5-di(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(1H-pirazol-3-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-5-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-amina; 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(4-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 3-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; 5-(4-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-amina; N1-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; 3-((5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; N-(1H-indazol-6-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; N-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 3-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 3-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-

metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N3-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,3-diamina; N1-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexano-1,2-diamina; N1-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,3-diamina; N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,5-

dimetoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,5-dimetoxifenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-aminoetil)-3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; ácido 4-((5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzoico; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea; (4-metilpiperazin-1-il)(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; pirrolidin-1-il(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; N-(4-tiomorfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina; 1-(4-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; (3-metoxi-4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

il)amino)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona; 5-(1H-imidazol-5-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; pirrolidin-1-il(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina; 1-(4-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(4-tiomorfolinofenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; (4-metilpiperazin-1-il)(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 2,2-dimetil-N-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; (7-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (7-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (4-((5-benzoil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 7-((5-benzoil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; ácido 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; morfolino(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 6-((5-(tiofen-3-il)-1H-

pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; 7-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 8-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; 6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; 1-metil-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina; 2-metil-2-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)propanonitrilo; 5-(4-metoxifenil)-N-(4-tiomorfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina; 1-(4-(4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 6-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2,2-dimetil-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; ácido 2-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; ácido 5-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-3-carboxílico; ácido 2-(3-(7-((4-

(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; ácido 6-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; N-(4-(pentafluorosulfanil)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(((4-metilbencil)amino)metil)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 1-(4-(4-((5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; 1-(4-(4-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; ácido 3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-

1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; ácido 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 7-((5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 7-((5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; ácido 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 4-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; ácido 3-(7-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(metiltio)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((3-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; ácido 4-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 4-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; ácido 4-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; ácido 4-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 5-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1H-indazol-6-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

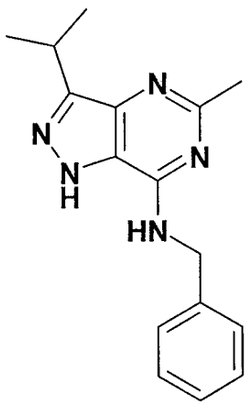
amina; N,5-bis(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2-((3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)sulfonil)etan-1-ol; 1-(4-(4-((5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 7-((5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(4-morfolinofenil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,N-dimetil-4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-ciclopropil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,N-dimetil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-metil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(tiofen-2-il)-N-(3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-(metilsulfinil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(4-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-difluorofenil)-N-(3,4-

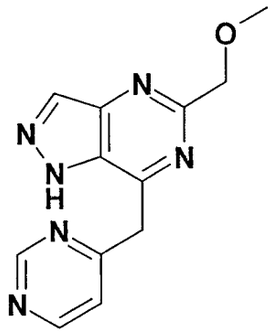
dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,5-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,6-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,4-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-(7-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-(metilsulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-

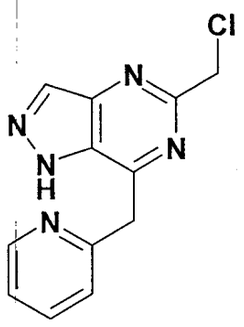
d]pirimidin-7-amina; N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; morfolino(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; N-(4-(morfolinometil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; (4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 6-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metilisoindolin-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-(terc-butil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 5-(3-aminofenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(2-metilisoindolin-5-il)-1H-

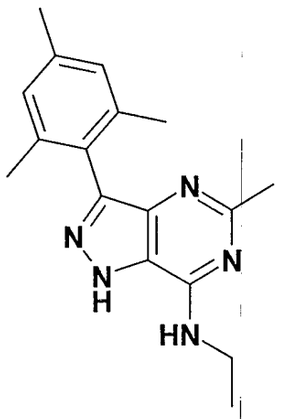
pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina.

Preferiblemente, se excluyen los siguientes compuestos del alcance de la presente solicitud:









Especialmente de forma preferible, los compuestos descritos en el documento WO 98/29413 se excluyen del alcance de la presente solicitud.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic) como se definen aquí, o un éster farmacéuticamente aceptable, profármaco, hidrato, solvato o sal de los mismos, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica comprende opcionalmente uno o más de los siguientes compuestos, o se administra en combinación con uno o más de estos compuestos:

Clorhexidina; polinoxilina; domifeno; oxiquinolina; neomicina; miconazol; natamicina; diversos; hexetidina; tetraciclina; mepartricina; metronidazol; clotrimazol; clortetraciclina; doxiciclina; minociclina; triamcinolona; dexametasona; hidrocortisona; epinefrina; bencidamina; adrenalona; amlexanox; becaplermina; algeldrato; aloglutamol; magaldrato; almagato; hidrotalcita; almasilato; cimetidina; ranitidina; famotidina; nizatidina; niperotidina; roxatidina; lafutidina; misoprostol; enprostil; omeprazol; pantoprazol; lansoprazol; rabeprazol; esomeprazol; carbenoxolona; sucralfato; pirenzepina; proglumida; gefarnato; sulglicotida; acetoxolona; zolimidina; troxipida; oxifenciclimina; camilofina; mebeverina; trimebutina; rociverina; dicicloverina; dihexiverina; difemerina; piperidolato; bencilona; glicopirronio; oxifenonio; pentienato; propantelina; metantelina; tridihexetilo; isopropamida; hexociclio; poldina; mepenzolato; bevonio; pipenzolato; difemanilo; fenpiverinio; dimetilaminopropionilfenotiazina; nicofetamida; tiropramida; papaverina; drotaverina; moxaverina; alosetron; tegaserod; cilansetron; prucaloprida; fenpiprano; diisopromina; clorbenzoxamina; pinaverio; fenoverina; idanpramina; proxazol; alverina; trepibutona; isomethepteno; caroverina; floroglucinol; siliconas; trimetildifenilpropilamina; atropina; hiosciamina; butilescopolamina; metilatropina; metilescopolamina; fentonio; metoclopramida; cisaprida; domperidona; bromoprida; alizaprida; cleboprida; ondansetrón; granisetrón; tropisetrón; dolasetrón; palonosetrón; escopolamina; clorobutanol; metopimazina;

dronabinol; nabilona; aprepitant; casopitant; piprozolina; himecromona; ciclobutirol; silimarina; citiolona; epomediol; oxifenisatina; bisacodilo; dantrón; fenolftaleína; cáscara sagrada; bisoxatina; etulosa; sterculia; linaza; metilcelulosa; lactulosa; lactitol; pentaeritritilo; macrogol; manitol; sorbitol; glicerol; aceite; alvimopan; lubiprostona; nistatina; estreptomicina; paromomicina; kanamicina; vancomicina; colistina; rifaximina; ftalilsulfatiazol; sulfaguanidina; succinilsulfatiazol; broxiquinolina; acetarsol; nifuroxazida; nifurzida; pectina; caolín; crospovidona; atapulgita; diosmectita; difenoxilato; opio; loperamida; difenoxina; prednisolona; prednisona; betametasona; tixocortol; budesonida; beclometasona; sulfasalazina; mesalazina; olsalazina; balsalazida; ceratonia; racecadotrilo; fentermina; fenfluramina; amfepramona; dexfenfluramina; mazindol; etilamfetamina; cathine; clobenzorex; mefenorex; sibutramina; orlistat; rimonabant; diastasa; pepsina; tilactasa; fenformina; metformina; buformina; glibenclamida; clorpropamida; tolbutamida; glibornurida; tolazamida; carbutamida; glipizida; gliquidona; gliclazida; metahexamida; glisoxepida; glimepirida; acetohexamida; glimidina; acarbosa; miglitol; voglibosa; troglitazona; rosiglitazona; pioglitazona; sitagliptina; vildagliptina; saxagliptina; alogliptina; repaglinida; nateglinida; exenatida; pramlintida; benfluorex; liraglutida; mitiglinida; tolrestat; betacaroteno; ergocalciferol; dihidrotaquisterol; alfacalcidol; calcitriol; colecalciferol; calcifediol; sulbutiamina; benfotiamina; nicotinamida; biotina; inositol; tocofersolan; dexpantenol; pantetina; androstanolona; estanozolol; metandienona; metenolona; oximetolona; quinbolona; prasterona; oxandrolona;

noretandrolona; nandrolona; etilestrenol; levocarnitina; ademetionina; glutamina; mercaptamina; betaína; alglucerasa; imiglucerasa; laronidasa; sacrosidasa; galsulfasa; idursulfasa; nitisinona; miglustat; sapropterina; dicoumarol; fenindiona; warfarina; fenprocumón; acenocumarol; clorindiona; difenadiona; tioclomarol; heparina; dalteparina; enoxaparina; nadroparina; parnaparina; reviparina; danaparoid; tinzaparina; sulodexida; bemiparina; ditazol; cloricromeno; picotamida; clopidogrel; ticlopidina; dipiridamol; epoprostenol; indobufeno; iloprost; abciximab; aloxiprina; eptifibatida; tirofiban; triflusal; beraprost; treprostinilo; prasugrel; estreptocinasa; alteplasa; anistreplasa; urocinasa; fibrinolisina; brinasa; reteplasa; saruplasa; ancrod; tenecteplasa; desirudina; lepirudina; argatroban; melagatran; ximelagatran; bivalirudina; defibrotida; fondaparinux; rivaroxaban; camostat; fitomenadiona; menadiona; trombina; colágeno; etamsilato; carbazochrome; batroxobina; romiplostim; eltrombopag; dextriferrón; cianocobalamina; hidroxocobalamina; cobamamida; mecobalamina; eritropoyetina; albúmina; dextrano; hidroxietilalmidón; eritrocitos; trombocitos; hidratos de carbono; electrolitos; trometamol; carbamida; cetilpiridinio; nitrofural; sulfametizol; taurolidina; noxitiolina; glucosa; glicina; lisina; hialuronidasa; quimiotripsina; tripsina; desoxirribonucleasa; bromelaínas; hematina; acetildigitoxina; acetildigoxina; digitoxina; digoxina; deslanósido; metildigoxina; gitoformiato; proscillaridina; g-estrofantina; cimarina; peruvósido; quinidina; procainamida; disopiramida; esparteína; ajmalina; prajmalina; lorajmina; lidocaína; mexiletina; tocainida; aprindina; propafenona; flecainida; lorcainida; encainida; amiodarona; bunaftina; dofetilida; ibutilida;

tedisamilo; moracizina; cibenzolina; etilefrina; isoprenalina; norepinefrina; dopamina; norfenefrina; fenilefrina; dobutamina; oxedrina; metaraminol; metoxamina; mefentermina; dimetofrina; prenalterol; dopexamina; gepefrina; ibopamina; midodrina; octopamina; fenoldopam; cafedrina; arbutamina; teodrenalina; amrinona; milrinona; enoximona; bucladesina; angiotensinamida; xamoterol; levosimendan; propatilnitrato; trolnitrato; tenitramina; flosequinano; prenilamina; oxifedrina; benciodarona; carbocromeno; hexobendina; etafenona; heptaminol; imolamina; dilazep; trapidilo; molsidomina; efloxato; cinepazet; cloridarol; nicorandilo; linsidomina; nesiritida; alprostadilo; alcanfor; indometacina; fosfato de creatinol; fosfocreatina; ubidecarenona; adenosina; tiracizina; acadesina; trimetazidina; ibuprofeno; ivabradina; ranolazina; icatibant; regadenosona; rescinamina; reserpina; deserpidina; metoserpidina; bietaserpina; clonidina; guanfacina; tolonidina; moxonidina; rilmenidina; trimetafano; mecamilamina; prazosina; indoramina; trimazosina; doxazosina; urapidilo; betanidina; guanetidina; guanoxano; debrisoquina; guanoclor; guanazodina; guanoxabenz; diazoxida; dihidralazina; hidralazina; endralazina; cadralazina; minoxidilo; nitroprusuro; pinacidilo; veratrum; metirosina; pargilina; ketanserina; bosentan; ambrisentan; sitaxentan; bendroflumetiazida; hidroflumetiazida; hidroclorotiazida; clorotiazida; politiazida; triclormetiazida; ciclopentiazida; meticlotiazida; ciclotiazida; mebutizida; quinetazona; clopamida; clortalidona; mefrusida; clofenamida; metolazona; meticrano; xipamida; indapamida; clorexolona; fenquizona; mersalilo; teobromina; cicletanina; furosemida; bumetanida; piretanida; torasemida; muzolimina; etozolina; espironolactona;

canrenona; eplerenona; amilorida; triamtereno; tolvaptan; conivaptan; isoxsuprina; bufenina; bametan; fentolamina; tolazolina; ciclonicato; pentifilina; pentoxifilina; nicergolina; dihidroergocristina; kalidinogenasa; ciclandelato; fenoxibenzamina; vincamina; moxisilito; benciclano; vinburnina; suloctidilo; buflomedilo; naftidrofurilo; butalamina; visnadina; cetiedilo; cinepazida; ifenprodilo; azapetina; fasudilo; fluorometolona; fluocortolona; fluocinonida; tetracaína; benzocaína; cincocaína; procaína; oxetacaína; pramocaína; tribenosida; organo-heparinoide; polidocanol; fenol; rutosida; monoxerutina; diosmina; troxerutina; hidrosmina; alprenolol; oxprenolol; pindolol; propranolol; timolol; sotalol; nadolol; mepindolol; carteolol; tertatolol; bopindolol; bupranolol; penbutolol; cloranolol; practolol; metoprolol; atenolol; acebutolol; betaxolol; bevantolol; bisoprolol; celiprolol; esmolol; epanolol; s-atenolol; nebivolol; talinolol; labetalol; carvedilol; amlodipina; felodipina; isradipina; nicardipina; nifedipina; nimodipina; nisoldipina; nitrendipina; lacidipina; nilvadipina; manidipina; barnidipina; lercanidipina; cilnidipina; benidipina; mibefradilo; verapamilo; galopamilo; diltiazem; fendilina; bepridilo; lidoflazina; perhexilina; captoprilo; enalaprilo; lisinoprilo; perindoprilo; ramiprilo; quinaprilo; benazeprilo; cilazaprilo; fosinoprilo; trandolaprilo; espiraprilo; delaprilo; moexiprilo; temocaprilo; zofenoprilo; imidaprilo; losartan; eprosartan; valsartan; irbesartan; tasosartan; candesartan; telmisartan; remikireno; aliskireno; simvastatina; lovastatina; pravastatina; fluvastatina; atorvastatina; cerivastatina; rosuvastatina; pitavastatina; clofibrato; bezafibrato; gemfibrozilo; fenofibrato; simfibrato; ronifibrato; ciprofibrato; etofibrato;

clofibrida; colestiramina; colestipol; colextrano; colesevelam; niceritrol; nicofuranosa; acipimox; dextrotiroxina; probucol; tiadenol; meglutol; policosanol; ezetimibe; haquimicina; pecilocina; pirrolnitrina; griseofulvina; econazol; clormidazol; isoconazol; tiabendazol; tioconazol; ketoconazol; sulconazol; bifonazol; oxiconazol; fenticonazol; omoconazol; sertaconazol; fluconazol; flutrimazol; bromoclorosalicilanilida; metilrosanilina; tribromometacresol; clorfenesina; ticlatona; sulbentina; haloprogina; ciclopirox; terbinafina; amorolfina; dimazol; tolnaftato; tolciclato; flucitosina; naftifina; butenafina; octinoxato; dextranomer; crilanomer; enoxolona; colagenasa; tonzilamina; mepiramina; tenalidina; tripelenamina; cloropiramina; prometazina; tolpropamina; dimetindeno; clemastina; bamipina; isotipendilo; difenhidramina; clorfenoxamina; oxibuprocaína; quinisocaína; ditranol; trioxisaleno; metoxsaleno; calcipotriol; tacalcitol; tazaroteno; bergapteno; etretinato; acitretina; demeclociclina; oxitetraciclina; cloranfenicol; bacitracina; gentamicina; tirotricina; mupirocina; virginiamicina; amikacina; retapamulina; sulfatiazol; mafenida; sulfanilamida; sulfamerazina; idoxuridina; tromantadina; aciclovir; podofilotoxin; inosina; penciclovir; lisozima; ibacitabina; edoxudina; imiquimod; docosanol; metilprednisolona; clobetasona; flumetasona; fluocortina; fluperolona; fluprednideno; desonida; alclometasona; clocortolona; fluclorolona; desoximetasona; diflucortolona; fludroxicortida; diflorasona; amcinonida; halometasona; mometasona; fluticasona; prednicarbato; difluprednato; ulobetasol; clobetasol; halcinonida; aminoacridina; euflavina; dibrompropamidina; propamidina; hexamidina; polihexanida; hexaclorofeno; policresuleno; triclosano; cloroxilenol; bifenilol; yodo/octilfenoxipoliglicoléter;

povidona-yodo; yodo; diyodohidroxipropano; dequalinio; clorquinaldol; clioquinol; benzalconio; cetrimonio; cetrimida; mercurocromo; tiomersal; plata; eosina; propanol; isopropanol; etanol; framicetin; benzododecinio; yodoformo; bitionol; azufre; tioxolona; mesulfeno; tretinoína; retinol; adapaleno; isotretinoína; motretinida; clindamicina; eritromicina; meclociclina; resorcinol; dapsona; ictasol; xenisalato; otros; tacrolimus; pimecrolimus; mequinol; tiratricol; oxaceprol; finasterida; hidroquinona; monobenzona; eflornitina; diclofenaco; alitretinoína; candicidina; carfecilina; pentamicina; diyodohidroxiquinolina; Sulfonamidas: sulfatolamida; ornidazol; azanidazol; propenidazol; butoconazol; terconazol; clodantoína; nifuratel; furazolidona; protiofato; metilergometrina; ergometrina; dinoprost; dinoprostona; gemeprost; carboprost; sulprostona; ritodrina; fenoterol; bromocriptina; lisurida; cabergolina; quinagolida; metergolina; tergurida; naproxeno; flunoxaprofeno; atosiban; noretisterona; linestrenol; levonorgestrel; quingestanol; megestrol; medroxiprogesterona; norgestrienona; etonogestrel; desogestrel; fluoximesterona; metiltestosterona; testosterona; mesterolona; etinilestradiol; estradiol; estriol; clorotrianiseno; estrona; promestrieno; dienestrol; dietilestilbestrol; metalenestrilo; moxestrol; tibolona; gestonorona; hidroxiprogesterona; progesterona; didrogesterona; medrogestona; nomegestrol; demegestona; clormadinona; promegestona; alilestrenol; etisterona; etinodiol; metilestrenolona; urofolitropina; ciclofenilo; clomifeno; epimestrol; ciproterona; danazol; gestrinona; mifepristona; raloxifeno; bazedoxifeno; emepronio; flavoxato; meladrazina; oxibutinina; terodilina; propiverina; tolterodina; solifenacina; trospio;

darifenacina; fesoterodina; sildenafilo; yohimbina; apomorfina; tadalafilo; vardenafilo; fenazopiridina; succinimida; dapoxetina; alfuzosina; tamsulosina; terazosina; silodosina; dutasterida; corticotropina; tetracosactida; tirotropina; somatropina; somatrem; mecasermina; sermorelina; pegvisomant; vasopresina; desmopresina; lipresina; terlipresina; ornipresina; argipresina; demoxitocina; oxitocina; carbetocina; gonadorelina; nafarelina; histrelina; somatostatina; octreotida; lanreotida; vapreotida; ganirelix; cetrorelix; aldosterona; fludrocortisona; desoxicortona; parametasona; cortisona; prednilideno; rimexolona; deflazacort; cloprednol; meprednisona; cortivazol; trilostano; metiltiouracilo; propiltiouracilo; benciltiouracilo; carbimazol; tiamazol; diyodotrosina; dibromotirosina; glucagón; teriparatida; elcatonina; cinacalcet; paricalcitol; doxercalciferol; limeciclina; metaciclina; rolitetraciclina; penimepiciclina; clomociclina; tigeciclina; tianfenicol; ampicilina; pivampicilina; carbenicilina; amoxicilina; carindacilina; bacampicilina; epicilina; pivmecilinam; azlocilina; mezlocilina; mecilinam; piperacilina; ticarcilina; metampicilina; talampicilina; sulbenicilina; temocilina; hetacilina; bencilpenicilina; fenoximetilpenicilina; propicilina; azidocilina; feneticilina; penamecilina; clometocilina; dicloxacilina; cloxacilina; meticilina; oxacilina; flucloxacilina; sulbactam; tazobactam; sultamicilina; cefalexina; cefaloridina; cefalotina; cefazolina; cefadroxilo; cefazedona; cefatrizina; cefapirina; cefradina; cefacetrilo; cefroxadina; ceftezol; cefoxitina; cefuroxima; cefamandol; cefaclor; cefotetan; cefonicid; cefotiam; loracarbef; cefmetazol; cefprozilo; ceforanida; cefotaxima; ceftazidima; cefsulodina; ceftriaxona; cefmenoxima; latamoxef;

ceftizoxima; cefixima; cefodizima; cefetamet; cefpiramida; cefoperazona; cefpodoxima; ceftibuten; cefdinir; cefditoren; cefcapeno; cefepima; cefpiroma; cefozopran; meropenem; ertapenem; doripenem; biapenem; trimetoprima; brodimoprima; iclaprima; sulfaisodimidina; sulfadimidina; sulfapiridina; sulfafurazol; sulfatiourea; sulfametoxazol; sulfadiazina; sulfamoxol; sulfadimetoxina; sulfaleno; sulfametomidina; sulfametoxidiazina; sulfametoxipiridazina; sulfaperina; sulfafenazol; sulfamazona; espiramicina; midecamicina; oleandomicina; roxitromicina; josamicina; troleandomicina; claritromicina; azitromicina; miocamicina; rokitamicina; diritromicina; fluritromicina; telitromicina; lincomicina; pristinamicina; quinupristina/dalfopristina; estreptoduocina; tobramicina; netilmicina; sisomicina; dibekacina; ribostamicina; isepamicina; arbekacina; ofloxacina; ciprofloxacina; pefloxacina; enoxacina; temafloxacina; norfloxacina; lomefloxacina; fleroxacina; sparfloxacina; rufloxacina; grepafloxacina; levofloxacina; trovafloxacina; moxifloxacina; gemifloxacina; gatifloxacina; prulifloxacina; pazufloxacina; garenoxacina; rosoxacina; cinoxacina; flumequina; teicoplanina; telavancina; dalbavancina; oritavancina; tinidazol; nitrofurantoína; nifurtoinol; fosfomicina; xibornol; clofoctol; espectinomicina; metenamina; nitroxolina; linezolid; daptomicina; itraconazol; voriconazol; posaconazol; caspofungina; micafungina; anidulafungina; cicloserina; rifampicina; rifamicina; rifabutina; rifapentina; capreomicina; isoniazid; protionamida; tiocarlida; etionamida; pirazinamida; etambutol; terizidona; morinamida; clofazimina; metisazona; vidarabina; ribavirina; ganciclovir; famciclovir; valaciclovir; cidofovir; valganciclovir; brivudina; rimantadina; foscarnet; fosfonet; saquinavir; indinavir; ritonavir; nelfinavir; amprenavir;

lopinavir; fosamprenavir; atazanavir; tipranavir; darunavir; zidovudina; didanosina; zalcitabina; estavudina; lamivudina; abacavir; emtricitabina; entecavir; telbivudina; clevudina; nevirapina; delavirdina; efavirenz; etravirina; zanamivir; oseltamivir; moroxidina; pleconarilo; enfuvirtida; raltegravir; maraviroc; maribavir; palivizumab; nebacumab; difteria-poliomielitis-tétano; difteria-pertussis-poliomielitis-tétano; difteria-rubéola-tétano; ciclofosfamida; clorambucilo; melfalán; clormetina; ifosfamida; trofosfamida; prednimustina; bendamustina; busulfán; treosulfán; manosulfán; tiotepa; triaziquona; carboquona; carmustina; lomustina; semustina; streptozocina; fotemustina; nimustina; ranimustina; etoglucid; mitobronitol; pipobroman; temozolomida; dacarbazina; metotrexato; raltitrexed; pemetrexed; pralatrexato; mercaptopurina; tioguanina; cladribina; fludarabina; clofarabina; nelarabina; citarabina; fluorouracilo; tegafur; carmofur; gemcitabina; capecitabina; azacitidina; decitabina; vinblastina; vincristina; vindesina; vinorelbina; vinflunina; etopósido; tenipósido; demecolcina; paclitaxel; docetaxel; trabectedina; dactinomicina; doxorrubicina; daunorrubicina; epirrubicina; aclarrubicina; zorrubicina; idarrubicina; mitoxantrona; pirarrubicina; valrubicina; bleomicina; plicamicina; mitomicina; ixabepilona; cisplatino; carboplatino; oxaliplatino; satraplatino; procarbazina; edrecolomab; rituximab; trastuzumab; alemtuzumab; gemtuzumab; cetuximab; bevacizumab; panitumumab; catumaxomab; ofatumumab; temoporfina; efaproxiral; imatinib; gefitinib; erlotinib; sunitinib; sorafenib; dasatinib; lapatinib; nilotinib; temsirolimus; everolimus; pazopanib; amsacrina; asparaginasa; altretamina; hidroxicarbamida; lonidamina; pentostatina; miltefosina; masoprocol; estramustina;

mitoguazona; topotecán; tiazofurina; irinotecán; mitotano; pegaspargasa; bexaroteno; bortezomib; celecoxib; anagrelida; oblimersen; vorinostat; romidepsin; fosfestrol; buserelina; leuprorelina; goserelina; triptorelina; tamoxifeno; toremifeno; fulvestrant; flutamida; nilutamida; bicalutamida; aminoglutetimida; formestano; anastrozol; letrozol; vorozol; exemestano; abarelix; degarelix; filgrastim; molgramostim; sargramostim; lenograstim; ancestim; pegfilgrastim; aldesleucina; oprelvekin; lentinan; roquinimex; pegademasa; pidotimod; timopentina; inmunocianina; tasonermina; mifamurtida; plerixafor; muromonab-CD3; sirolimus; leflunomida; alefacept; gusperimus; efalizumab; abetimus; natalizumab; abatacept; eculizumab; etanercept; infliximab; afelimomab; adalimumab; golimumab; daclizumab; basiliximab; anakinra; rilonacept; ustekinumab; mepolizumab; tocilizumab; canakinumab; ciclosporina; azatioprina; talidomida; lenalidomida; fenilbutazona; mofebutazona; oxifenbutazona; clofezona; kebuzona; sulindaco; tolmetina; zomepiraco; alclofenaco; bumadizona; etodolaco; lonazolaco; fentiazaco; acemetacina; difenpiramida; oxametacina; proglumetacina; ketorolaco; aceclofenaco; bufexamac; piroxicam; tenoxicam; droxicam; lornoxicam; meloxicam; ketoprofeno; fenoprofeno; fenbufeno; benoxaprofeno; suprofeno; pirprofeno; flurbiprofeno; indoprofeno; oxaprozina; ibuproxam; dexibuprofeno; alminoprofeno; dexketoprofeno; rofecoxib; valdecoxib; parecoxib; etoricoxib; lumiracoxib; nabumetona; azapropazona; glucosamina; proquazona; orgoteína; nimesulida; feprazona; diacereína; morniflumato; tenidap; oxicincofeno; auranofina; aurotioglucosa; aurotioprol; penicilamina; bucilamina; etofenamato; felbinaco; bendazaco; suxibuzona; nifenazona; capsaicina; zucapsaicina; alcuronio; tubocurarina; dimetiltubocurarina; suxametonio; pancuronio;

galamina; vecuronio; atracurio; hexafluronio; cisatracurio; fenprobamato; carisoprodol; metocarbamol; estiramato; febarbamato; clormezanona; clorzoxazona; baclofeno; tizanidina; pridinol; tolperisona; tiocolquicosida; mefenesina; tetrazepam; ciclobenzaprina; eperisona; feniramidol; dantroleno; alopurinol; tisopurina; febuxostat; probenecida; sulfinpirazona; benzbromarona; isobromindiona; colquicina; cincofeno; pegloticasa; ipriflavona; denosumab; hidroquinina; quimiopapaína; halotano; cloroformo; enflurano; tricloroetileno; isoflurano; desflurano; sevoflurano; metohexital; hexobarbital; tiopental; narcobarbital; fentanilo; alfentanilo; sufentanilo; fenoperidina; anileridina; remifentanilo; droperidol; ketamina; propanidid; alfaxalona; etomidato; propofol; esketamina; xenon; metabutetamina; cloroprocaína; bupivacaína; mepivacaína; prilocaína; butanilicaína; etidocaína; articaína; ropivacaína; levobupivacaína; cocaína; diclonina; morfina; hidromorfona; nicomorfina; oxicodona; dihidrocodeína; diamorfina; papaveretum; ketobemidona; petidina; dextromoramida; piritramida; dextropropoxifeno; bezitramida; pentazocina; fenazocina; buprenorfina; butorfanol; nalbufina; tilidina; tramadol; dezocina; meptazinol; tapentadol; salicilamida; salsalato; etenzamida; dipirocetilo; benorilato; diflunisal; guacetisal; fenazona; aminofenazona; propifenazona; paracetamol; fenacetina; bucetina; propacetamol; rimazolio; glafenina; floctafenina; viminol; nefopam; flupirtina; ziconotida; metoxiflurano; nabiximols; dihidroergotamina; ergotamina; metisergida; flumedroxona; sumatriptán; naratriptan; zolmitriptan; rizatriptan; almotriptán; eletriptán; frovatriptán; pizotifeno; iprazocromo; dimetotiazina; oxetorona; metilfenobarbital; fenobarbital; primidona; barbexaclona; metarbital; etotoína; fenitoína;

mefenitoína; fosfenitoína; parametadiona; trimetadiona; etadiona; etosuximida; fensuximida; mesuximida; clonazepam; carbamazepina; oxcarbazepina; rufinamida; eslicarbazepina; valpromida; vigabatrina; progabida; tiagabina; sultiame; fenacemida; lamotrigina; felbamato; topiramato; gabapentina; feneturida; levetiracetam; zonisamida; pregabalina; estiripentol; lacosamida; carisbamato; beclamida; trihexifenidilo; biperideno; metixeno; prociclidina; profenamina; dexetimida; fenglutarimida; mazaticol; bornaprina; tropatepina; etanautina; benzatropina; etibenzatropina; levodopa; melevodopa; amantadina; pergolida; ropinirol; pramipexol; piribedilo; rotigotina; selegilina; rasagilina; tolcapona; entacapona; budipina; clorpromazina; levomepromazina; promazina; acepromazina; triflupromazina; ciamemazina; clorproetazina; dixirazina; flufenazina; perfenazina; proclorperazina; tiopropazato; trifluoperazina; acetofenazina; tioproperazina; butaperazina; perazina; periciazina; tioridazina; mesoridazina; pipotiazina; haloperidol; trifluperidol; melperona; moperona; pipamperona; bromperidol; benperidol; fluanisona; oxipertina; molindona; sertindol; ziprasidona; flupentixol; clopentixol; clorprotixeno; tiotixeno; zuclopentixol; fluspirileno; pimozida; penfluridol; loxapina; clozapina; olanzapina; quetiapina; asenapina; clotiapina; #sulpirida; sultoprida; tiaprida; remoxiprida; amisulprida; veraliprida; levosulpirida; litio; protipendilo; risperidona; mosapramina; zotepina; aripiprazol; paliperidona; diazepam; clordiazepóxido; medazepam; oxazepam; lorazepam; adinazolam; bromazepam; clobazam; ketazolam; prazepam; alprazolam; halazepam; pinazepam; camazepam; nordazepam; fludiazepam; etizolam; clotiazepam; cloxazolam; tofisopam; hidroxizina; captodiame; meprobamato; emilcamato; mebutamato; benzoctamina;

buspirona; mefenoxalona; gedocarnilo; etifoxina; pentobarbital; amobarbital; butobarbital; barbital; aprobarbital; secobarbital; talbutal; vinylbital; vinbarbital; ciclobarbital; heptabarbital; reposal; etallobarbital; allobarbital; proxibarbal; cloralodol; dicloralfenazona; paraldehído; flurazepam; nitrazepam; flunitrazepam; estazolam; triazolam; lormetazepam; temazepam; midazolam; brotizolam; quazepam; loprazolam; doxefazepam; cinolazepam; glutetimida; metiprilona; piritildiona; zopiclona; zolpidem; zaleplon; eszopiclona; melatonina; ramelteon; metaqualona; clometiazol; bromisoval; carbromal; propiomazina; triclofós; etclorvinol; valeriana; hexapropimato; bromuros; apronal; valnoctamida; metilpentinol; niaprazina; dexmedetomidina; desipramina; imipramina; clomipramina; opipramol; trimipramina; lofepramina; dibenzepina; amitriptilina; nortriptilina; protriptilina; doxepina; iprindol; melitracen; butriptilina; dosulepina; amoxapina; dimetacrina; amineptina; maprotilina; quinupramina; zimeldina; fluoxetina; citalopram; paroxetina; sertralina; alaproclato; fluvoxamina; etoperidona; escitalopram; isocarboxazid; nialamida; fenelzina; tranylcypromina; iproniazida; iproclozida; moclobemida; toloxatona; oxitriptan; triptófano; mianserina; nomifensina; trazodona; nefazodona; minaprina; bifemelano; viloxazina; oxaflozano; mirtazapina; bupropiona; medifoxamina; tianeptina; pivagabina; venlafaxina; milnacipran; reboxetina; gepirona; duloxetina; agomelatina; desvenlafaxina; amfetamina; dexamfetamina; metamfetamina; metilfenidato; pemolina; fencamfamina; modafinilo; fenozolona; atomoxetina; fenetilina; dexmetilfenidato; cafeína; propentofilina; meclofenoxato; piritinol; piracetam; deanol; fipexida; citicolina; oxiracetam; pirisudanol; linopirdina; nizofenona; aniracetam;

acetilcarnitina; idebenona; prolintano; pipradrol; pramiracetam; adrafinilo; vinpocetina; tacrina; donepezilo; rivastigmina; galantamina; memantina; neostigmina; piridostigmina; distigmina; ambenonio; carbacol; betanecol; pilocarpina; cevimelina; nicotina; vareniclina; disulfiram; acamprosato; naltrexona; metadona; levacetilmetadol; lofexidina; betahistina; cinarizina; flunarizina; acetileucina; tirilazad; riluzol; xaliprodeno; amifampridina; tetrabenazina; tilbroquinol; nimorazol; secnidazol; diloxanida; clefamida; etofamida; teclozan; arstinol; difetarsona; glicobiarsol; quiniofon; emetina; fanquinona; mepacrina; atovaquona; trimetrexato; tenonitrozol; dihidroemetina; fumagilina; nitazoxanida; cloroquina; hidroxicloroquina; primaquina; amodiaquina; proguanilo; quinina; mefloquina; pirimetamina; artemisinina; artemeter; artesunato; artemotilo; artenimol; halofantrina; benznidazol; nifurtimox; melarsoprol; praziquantel; oxamniquina; metrifonato; niridazol; estibofeno; triclabendazol; mebendazol; albendazol; ciclobendazol; flubendazol; fenbendazol; piperazina; dietilcarbamazina; pirantel; oxantel; levamisol; ivermectina; pirvinio; befenio; niclosamida; desaspidina; diclorofeno; dixantógeno; tiram; clofenotano; lindano; piretro; bioaletrina; fenotrina; permetrina; malatión; quassia; ciflutrina; cipermetrina; decametrina; tetrametrina; dietiltoluamida; ftalato de dimetilo; ftalato de dibutilo; succinato de dibutilo; carbato de dimetilo; etohexadiol; ciclopentamina; efedrina; oximetazolina; tetrizolina; xilometazolina; nafazolina; tramazolina; metizolina; tuaminoheptano; fenoxazolina; timazolina; levocabastina; azelastina; antazolina; nedocromilo; olopatadina; flunisolida; ritiometan; fenilpropanolamina; pseudoefedrina; ambazona; benzetonio; miristil-benzalconio; hexilresorcinol;

fusafungina; gramicidina; orciprenalina; salbutamol; terbutalina; rimiterol; hexoprenalina; isoetarina; pirbuterol; tretoquinol; carbuterol; tulobuterol; salmeterol; formoterol; clenbuterol; reproterol; procaterol; bitolterol; indacaterol; ciclesonida; fenspirida; metoxifenamina; bambuterol; diprofilina; proxifilina; teofilina; aminofilina; etamifilina; bamifilina; bufilina; doxofilina; zafirlukast; pranlukast; montelukast; ibudilast; eprozinol; omalizumab; seratrodast; roflumilast; tiloxapol; guaifenesina; ipecacuana; senega; creosota; sulfonato de guayacol; levoverbenona; acetilcisteína; bromhexina; carbocisteína; eprazinona; mesna; ambroxol; sobrerol; domiodol; letosteína; estepronina; tiopronina; neltenexina; erdosteína; etilmorfina; hidrocodona; codeína; normetadona; noscapina; folcodina; dextrometorfano; tebacon; dimemorfano; acetildihidrocodeína; benzonatato; benproperina; clobutinol; isoaminilo; pentoxiverina; oxolamina; oxeladina; clofedanol; pipazetato; butamirato; fedrilato; zipeprol; dibunato; droxipropina; prenoxdiazina; dropropizina; cloperastina; meprotixol; piperidiona; tipepidina; morclofona; nepinalona; levodropropizina; dimetoxanato; bromazina; difenilpiralina; carbinoxamina; doxilamina; bromfeniramina; dexclorfeniramina; clorfenamina; feniramina; dexbromfeniramina; talastina; histapirrodina; metapirileno; alimemazina; tietilperazina; metdilazina; hidroxietilprometazina; tiazinam; mequitazina; oxomemazina; buclizina; ciclizina; clorciclizina; meclozina; oxatomida; cetirizina; levocetirizina; ciproheptadina; fenindamina; triprolidina; pirrobutamina; azatadina; astemizol; terfenadina; loratadina; mebhidrolina; deptropina; ketotifeno; acrivastina; tritoqualina; ebastina; pimetixeno; epinastina; mizolastina; fexofenadina; desloratadina; rupatadina; doxapram; niketamida; pentetrazol; etamivan;

bemegrida; pretcamida; almitrina; dimeflina; mepixanox; dihidrostreptomicina; micronomicina; azidamfenicol; sulfadicramida; sulfacetamida; sulfafenazol; trifluridina; interferón; fomivirseno; bibrocatol; picloxidina; medrisona; formocortal; loteprednol; pranoprofeno; nepafenaco; bromfenaco; dipivefrina; apraclonidina; brimonidina; ecotiopato; demecarium; fisostigmina; fluostigmina; aceclidina; acetilcolina; paraoxon; acetazolamida; diclofenamida; dorzolamida; brinzolamida; metazolamida; levobunolol; metipranolol; befunolol; latanoprost; unoprostona; bimatoprost; travoprost; tafluprost; dapiprazol; ciclopentolato; homatropina; tropicamida; lodoxamida; emedastina; proximetacaína; fluoresceína; hipromelosa; verteporfina; anecortave; pegaptanib; ranibizumab; guaiazulen; alum; yodoheparinato; nalorfina; edetatos; pralidoxima; tiosulfato; dimercaprol; obidoxima; protamina; naloxona; flumazenilo; metionina; colinesterasa; glutationa; fomepizol; sugammadex; deferoxamina; deferiprona; deferasirox; sevelamer; dexrazoxano; amifostina; rasburicasa; palifermina; glucarpidasa; oxígeno; helio; nitrógeno; nalfurafina; sincalida; ceruletida; metirapona; corticorelina; somatorelina; galactosa; sulfobromoftaleína; tuberculina; betazol; pentagastrina; fenolsulfonftaleína; alsactida; protirelina; secretina; bentiromida; yodamida; metiodal; diodona; metrizamida; iohexol; iopamidol; iopromida; iotrolano; ioversol; iopentol; iodixanol; iomeprol; iobitridol; ioxilano; adipiodona; iopidol; propiliodona; iofendilato; gadodiamida; gadoteridol; mangafodipir; gadoversetamida; gadobutrol; gadofosveset; ferumoxsilo; ferristeno; perflubrón; perflenapent.

Es un objeto adicional de la presente invención proporcionar un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o

(Ic) como se define aquí, o una composición farmacéutica como se define aquí, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una o más enfermedades mencionadas aquí.

Preferiblemente, los compuestos de la presente invención se pueden usar para el tratamiento y/o prevención de las siguientes afecciones:

enfermedades y trastornos del aparato respiratorio/vías respiratorias obstructivos, incluyendo:

rinorrea, constricción traqueal, contracción de las vías respiratorias, rinitis aguda, alérgica, atrófica, o rinitis crónica (tal como rinitis caseosa, rinitis hipertrófica, rinitis pulverulenta, rinitis seca), rinitis medicamentosa, rinitis membranosa (incluyendo rinitis cruposa, fibrinosa y pseudomembranosa), rinitis escrofulosa, rinitis alérgica perenne, rinitis estacional (incluyendo rinitis nerviosa (fiebre del heno) y rinitis vasomotora), polinosis, asma (tal como bronquial, atópica, alérgica, intrínseca, extrínseca, inducida por el ejercicio, inducida por aire frío, ocupacional, inducida por infección bacteriana, y asma por polvo, particularmente asma crónica o habitual (por ejemplo asma tardía e hipersensibilidad de las vías respiratorias)), bronquitis (incluyendo bronquitis crónica, aguda, araquídica, catarral, cruposa, ftinoide y eosinofílica), cardiobronquitis, neumoconiosis, enfermedad inflamatoria crónica del pulmón que da como resultado fibrosis intersticial, tal como enfermedad pulmonar intersticial (ILD) (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática, o ILD asociada con artritis reumatoide, u otras afecciones autoinmunitarias), lesión pulmonar aguda (ALI), síndrome disneico del adulto (ARDS), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad de las vías respiratorias o enfermedad del pulmón (CORD, COAD, COLD o COPD, tal como

COPD irreversible), sinusitis crónica, conjuntivitis (por ejemplo conjuntivitis alérgica), fibrosis cística, alveolitis alérgica extrínseca (como pulmón de granjero y enfermedades relacionadas), pulmón fibroide, enfermedades pulmonares de hipersensibilidad, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía interstidial idiopática, congestión nasal, poliposis nasal, otitis media, y tos (tos crónica asociada con inflamación o inducida iatrogénicamente), pleuresía, congestión pulmonar, enfisema, bronquiectasia, sarcoidosis, fibrosis pulmonar, incluyendo alveolitis fibrosante criptogénica, fibrosis que complica terapia-antineoplásica e infección crónica, incluyendo tuberculosis y aspergilosis y otras infecciones fúngicas, trastornos vasculíticos y trombóticos de la vasculatura pulmonar, e hipertensión pulmonar, infección vírica aguda, incluyendo el resfriado común, e infección debida a virus sincitial respiratorio, gripe, coronavirus (incluyendo SARS) y adenovirus, micosis broncopulmonar alérgica, enfisema, panbronquiolitis difusa, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos (por ejemplo, a penicilina, cefalosporinas), alergias a la picadura de insectos, y alergias relacionadas con alimentos que pueden tener efectos remotos desde el intestino (tales como migraña, rinitis y eccema), choque anafiláctico, espasmos vasculares;

enfermedades y trastornos relacionados con los huesos y las articulaciones, incluyendo:

osteoporosis, artritis (incluyendo reumática, infecciosa, autoinmunitaria, crónica, maligna), espondiloartropatías seronegativas (tales como espondilitis anquilosante, espondilitis reumatoide, artritis psoriásica, entesopatía, enfermedad de Bechet, artritis de Marie-Strümpell, artritis enfermedad inflamatoria del intestino, y enfermedad de

Reiter), esclerosis sistémica, osteoartritis, osteoartrosis, tanto primaria como secundaria a, por ejemplo, displasia de cadera congénita, espondilitis cervical y lumbar, y lumbalgia y dolor de cuello, enfermedad de Still, artritis reactiva y espondartropatía no diferenciada, artritis séptica y otras artropatías relacionadas con infecciones y trastornos óseos tales como tuberculosis, incluyendo enfermedad de Pott y síndrome de Poncet, sinovitis aguda y crónica inducida por cristales, incluyendo gota por urato, enfermedad de deposición de pirofosfato de calcio, y tendón relacionado con apatita de calcio, bursitis y sinovitis, síndrome de Sjogren primario y secundario, esclerosis sistémica y esclerodermia limitada, enfermedad del tejido conjuntivo mixta, y enfermedad del tejido conjuntivo no diferenciada, miopatías inflamatorias, incluyendo polimialgia reumática, artritis juvenil, incluyendo artritis inflamatoria idiopática de cualquier distribución de articulaciones y síndromes asociados, otra enfermedad de la articulación (tal como degeneración de discos intervertebrales o degeneración de la articulación temporomandibular), fiebre reumática y sus complicaciones sistémicas, vasculitis, incluyendo artritis de células gigantes, artritis de Takayasu, poliartritis nudosa, poliartritis microscópica, y vasculitis asociada con infección vírica, reacciones de hipersensibilidad, crioglobulinas, paraproteínas, lumbalgia, fiebre mediterránea familiar, síndrome de Muckle-Wells, y fiebre familiar de hibernia, enfermedad de Kikuchi, artralgias inducidas por fármacos, tendinitis, policondritis, y miopatías, osteoporosis, osteomalacia como osteoporosis, osteopenia, osteogénesis imperfecta, osteopetrosis, osteofibrosis, osteonecrosis, enfermedad ósea de Paget, hipofosfatemia, síndrome de Felty, enfermedad de Still,

flacidez del implante de articulación artificial, torcedura o esfuerzo del músculo o articulación, tendinitis, fascitis, periartritis humeroescapularia, síndrome cervico-omo-braquial, tenosinovitis;

Enfermedades y trastornos relacionados con la piel y el ojo, incluyendo:

glaucoma, hipertensión ocular, cataratas, desprendimiento retiniano, psoriasis (incluyendo psoriasis vulgar, psoriasis pustulosa, psoriasis artrítica, eritrodermia psoriásica), pustulosis palmoplantar, xerodoma, enfermedades eccematosas (como dermatitis atópica, dermatitis por radiación ultravioleta, dermatitis de contacto, y dermatitis seborreica), fitodermatitis, fotodermatitis, eosinofilias cutáneas, úlceras crónicas de la piel, lupus eritematoso cutáneo, hipersensibilidad de contacto/dermatitis alérgica de contacto (incluyendo sensibilidad a hiedra venenosa, zumaque, o roble), y foliculitis eosinófila (enfermedad de Ofuji), prurito, erupciones por fármacos, urticaria (aguda o crónica, alérgica o no alérgica), acné, eritema, dermatitis herpetiforme, esclerodermia, vitíligo, liquen plano, liquen escleroso y atrófico, piodermia gangrenosa, sarcoide de la piel, pénfigo, pénfigo ocular, penfigoide, epidermolisis ampollosa, angioedema, vasculitis, eritemas tóxicos, eosinofilias cutáneas, alopecia areata, calvicie de patrón masculino, síndrome de Sweet, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Weber-Christian, eritema multiforme, celulitis, botl, infecciosa y no infecciosa, paniculitis, linfomas cutáneos, cáncer de piel no melanómico y otras lesiones displásicas, blefaritis, iritis, uveítis anterior y posterior, coroiditis, trastornos autoinmunitarios, degenerativos o inflamatorios que afectan a la retina, oftalmitis, incluyendo oftalmitis simpática, sarcoidosis,

infecciones por xerosis, incluyendo vírica, fúngica, y bacteriana, conjuntivitis alérgica, fibrosis implementada, queloides, queloplastia, cicatrices post-quirúrgicas, epidermolisis ampollosa, ojo seco, inflamación ocular, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis primaveral, y conjuntivitis papilar gigante, angiogénesis ocular, daño y cicatriz de la córnea, todas las formas de degeneración macular, edema macular, distrofia macular, curación anormal de heridas, escleritis, epiescleritis, paquidermia, queratitis ulcerosa periférica, queratitis fúngica, queratitis herpética, aspergilosis invasiva; córnea cónica, distrofia epitelial corneal, inflamación intraocular grave;

enfermedades y trastornos relacionados con el tubo digestivo y abdomen, incluyendo:

celiaquía (por ejemplo esprúe celíaco), colecistitis, enteritis (incluyendo gastroenteritis infecciosa, isquémica, por radiación, inducida por fármacos, y eosinófila), esofagitis eosinófila, inflamación gastrointestinal eosinofílica, diarrea inducida por alérgenos, enteropatía asociada con artropatías seronegativas, gastritis, gastritis atrófica autoinmunitaria, enfermedad isquémica del intestino, enfermedad inflamatoria del intestino (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), colitis, úlcera de Mooren, síndrome de intestino irritable, enterocolitis necrotizante, isquemia del intestino, glositis, gingivitis, periodontitis, esofagitis, incluyendo refleja, proctitis, fibrosis y cirrosis del hígado, pancreatitis, tanto aguda como crónica, fibrosis pancreática, esclerosis pancreática, pancreatolitiasis, cirrosis hepática, hepatitis (congestiva, autoinmunitaria, aguda, fulminante, crónica, inducida por fármacos, alcohólica, lupoide, esteatohepatitis y vírica crónica), hígado graso, cirrosis biliar primaria, porfiria

hepática, y trastornos alérgicos relacionados con la zona gastrointestinal, colon espástico, diverticulitis, hemorragia gastroentérica, enfermedad de Behcet; resección parcial del hígado, necrosis aguda del hígado (por ejemplo necrosis provocada por toxinas, hepatitis vírica, choque o anoxia), síndrome urémico hemolítico;

trastornos hematológicos, incluyendo:

anemias, coagulación, trastornos mieloproliferativos, trastornos hemorrágicos, leucopenia, trastornos eosinofílicos, leucemias (por ejemplo mielogenosa, linfomas, discrasias de células del plasma, trastornos del bazo, enfermedad de Banti, hemofilia, púrpura (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática), síndrome de Wiskott-Aldrich;

trastornos metabólicos, incluyendo:

obesidad, amiloidosis, perturbaciones del metabolismo de aminoácidos como enfermedad de cadena ramificada, hiperaminoacidemia, hiperaminoaciduria, perturbaciones del metabolismo de la urea, hiperamonemia, mucopolisacaridosis, por ejemplo síndrome de Maroteaux-Lamy, enfermedad de almacenamiento como enfermedades de almacenamiento de glucógeno y enfermedades de almacenamiento de lípidos, enfermedades de glucogenosis I como enfermedad de Cori, enfermedades de mala absorción como la mala absorción de hidratos de carbono intestinal, deficiencia de oligosacaridasa como insuficiencia de maltasa, de lactasa, de sacarasa, trastornos del metabolismo de fructosa, trastornos del metabolismo de galactosa, galactosemia, perturbaciones de la utilización de hidratos de carbono como diabetes, hipoglucemia, perturbaciones del metabolismo del piruvato, hipolipidemia, hipolipoproteinemia, hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, deficiencia de carnitina o de carnitina aciltransferasa, perturbaciones del metabolismo de porfirinas, porfirinas, perturbaciones

del metabolismo de purinas, enfermedades lisosómicas, enfermedades metabólicas de nervios y sistemas nerviosos como gangliosidosis, esfingolipidosis, sulfatidosis, leucodistrofias, síndrome de Lesch-Nyhan;

disfunción cerebelosa, perturbaciones del metabolismo del cerebro como:

demencia, enfermedad de Alzheimer, coreas de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Pick, encefalopatía tóxica, neuropatías desmielinizantes como neuropatía inflamatoria, síndrome de Guillain-Barre; enfermedad de Meniere y radiculopatía, trastornos metabólicos primarios y secundarios asociados con defectos hormonales como cualquier trastorno que surge de una hiperfunción o hipofunción de alguna glándula endocrina que segrega hormonas, y cualquier combinación de los mismos. Síndrome de Sipple, disfunción de la glándula pituitaria y sus efectos sobre otras glándulas endocrinas, tales como la tiroides, las suprarrenales, ovarios, y testículos, acromegalia, hiper- e hipotiroidismo, bocio eutiroideo, síndrome eutiroideo enfermo, tiroiditis, y cáncer de tiroides, sobreproducción o subproducción de las hormonas esteroideas suprarrenales, síndrome adrenogenital, síndrome de Cushing, enfermedad de Addison de la corteza suprarrenal, anemia perniciosa de Addison, aldosteronismo primario y secundario, diabetes insípida, diabetes mellitus, síndrome carcinoide, perturbaciones provocadas por la disfunción de las glándulas paratiroides, disfunción de células de los islotes pancreáticos, diabetes, perturbaciones del sistema endocrino de las mujeres, como deficiencia de estrógenos, síndrome ovárico resistente; debilidad muscular, miotonía. Distrofias de Duchenne y otras distrofias musculares, distrofia miotónica de Steinert, miopatías mitocondriales como perturbaciones del metabolismo catabólico en el

músculo, miopatías de almacenamiento de hidratos de carbono y de lípidos, glucogenosis, mioglobinuria, hipertermia maligna, polimialgia reumática, dermatomiositis, miositis múltiple, enfermedad miocárdica primaria, cardiomiopatía; trastornos del ectodermo, neurofibromatosis, esclerodermia y poliartritis, síndrome de Louis-Bar, enfermedad de von Hippel-Lindau, síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa, amiloidosis, porfiria; disfunción sexual del hombre y de la mujer; estados confusos y ataques debidos a secreción inapropiada de hormona antidiurética de la glándula pituitaria, síndrome de Liddle, síndrome de Bartter, síndrome de Fanconi I, y pérdida de electrolitos renal;

afecciones relacionadas con rechazo de transplantes, incluyendo:

rechazo agudo y crónico de aloinjerto tras transplante de órgano sólido, por ejemplo transplante de riñón, corazón, hígado, pulmón, y córnea, enfermedad crónica de injerto frente a hospedante, rechazo de injerto de piel, y rechazo de transplante de médula ósea, inmunosupresión;

afecciones relacionadas con el aparato genitourinario, incluyendo:

nefritis (intersticial, intersticial aguda (alérgica), y glomerulonefritis), síndrome nefrótico, cistitis, incluyendo cistitis aguda y crónica (intersticial) y úlcera de Hunner, uretritis aguda y crónica, prostatitis, epididimitis, ooforitis, salpingitis, vulvovaginitis, candidiasis vulvovaginal, enfermedad de Peyronie, y disfunción eréctil, enfermedad renal, fibrosis renal, nefropielitis, riñón contraído secundario, nefrosis dependiente de esteroides y resistente a esteroides, síndrome de Goodpasture;

enfermedades y trastornos relacionados con el SNC, incluyendo:

enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de adhesión incluyendo CJD y nvCJD, amiloidosis, y otros síndromes desmielinizantes, aterosclerosis cerebral y vasculitis, arteritis temporal, miastenia grave, dolor agudo y crónico (agudo, intermitente o persistente, ya sea de origen central o periférico), incluyendo post-operatorio, dolor visceral, cefalea, migraña, neuralgia (incluyendo trigeminal), dolor facial atípico, dolor de articulaciones y de huesos, dolor procedente de cáncer e invasión tumoral, síndromes de dolor neuropático, incluyendo neuropatías diabéticas, post-herpéticas, y asociadas a VIH, neurosarcoidosis, lesiones cerebrales, enfermedades cerebrovasculares y sus consecuencias, enfermedad de Parkinson, degeneración corticobasal, enfermedad de neuronas motoras, demencia, incluyendo ALS (esclerosis lateral amiotrófica), esclerosis múltiple, lesión cerebral traumática, apoplejía, post-apoplejía, post-lesión cerebral traumática, y enfermedad cerebrovascular de vasos pequeños, demencias, demencia vascular, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal y Parkinson relacionado con el cromosoma 17, demencias frontotemporales, incluyendo enfermedad de Pick, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Huntington, degeneración talámica, demencia por VIH, esquizofrenia con demencia, y psicosis de Korsakoff; dentro del significado de la definición, también se consideran trastornos del SNC y las complicaciones del sistema nervioso central y periférico de procesos malignos, infecciosos o autoinmunitarios, algesia, infarto cerebral, ataque, isquemia cerebral, lesión de cabeza, lesión de la médula espinal, atrofia muscular

mielopática, síndrome de Shy-Drager, síndrome de Reye, leucoencefalopatía multifocal progresiva, hidrocéfalo de presión normal, panencefalitis esclerosante, demencia de tipo lóbulo frontal, poliomielitis anterior aguda (poliomielitis), neurosis por poliomielitis, encefalitis vírica, encefalomielitis alérgica, encefalopatías epilépticas, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Kuru, encefalopatía espongiforme bovina (enfermedad de las vacas locas), encefalopatía espongiforme ovina, epilepsia, angiopatía amiloide cerebral, depresión, manía, psicosis maníaca-depresiva, ataxia cerebelosa hereditaria, neuropatía periférica, síndrome de Nasu-Hakola, enfermedad de Machado-Joseph;

enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos, incluyendo:

inflamación general (de los conductos ocular, nasal, pulmonar y gastrointestinal), mastocitosis/trastornos de mastocitos (cutáneo, sistémico, síndrome de activación de mastocitos, y enfermedades pediátricas mastocíticas), mastitis (glándula mamaria), vaginitis, vasculitis (por ejemplo, necrotizante, cutánea, y vasculitis de hipersensibilidad), granulomatosis de Wegener, miositis (incluyendo poliinositis, dermatomiositis), enfermedades relacionadas con basófilos, incluyendo leucemia basofílica y leucocitosis basofílica, enfermedades relacionadas con eosinófilos tales como síndrome de Churg-Strauss, granuloma eosinofílico, lupus eritematoso (tal como lupus eritematoso sistémico, lupus eritematoso cutáneo subagudo, y lupus eritematoso discoide), tiroiditis crónica, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Grave, diabetes tipo I, complicaciones que surgen de diabetes mellitus, otros trastornos inmunitarios, fascitis eosinofílica, síndrome de hiper IgE, enfermedad de Addison, síndrome

antifosfolipídico, enfermedad de inmunodeficiencia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), lepra, síndrome de Sezary, síndromes paraneoplásicos, y otros trastornos autoinmunitarios, incremento de la fiebre, miositis, enfermedades nerviosas seleccionadas de miositis múltiple, bursitis, síndrome de Evans, enfermedades mediadas por leucotrieno B4, hipoparatiroidismo idiopático, lupus con síndrome nefrótico, inmunosupresión;

enfermedades y trastornos cardiovasculares, incluyendo: insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, enfermedades isquémicas del corazón, todo tipo de arritmias auriculares y ventriculares, hipertensión, trauma cerebral, enfermedad vascular oclusiva, apoplejía, trastorno cerebrovascular, aterosclerosis, restenosis, que afectan a la coronaria y periférica es la circulación, pericarditis, miocarditis, cardiomiopatías inflamatorias y autoinmunitarias, incluyendo sarcoide miocárdico, endocarditis, valvulitis, y aortitis, incluyendo infecciosa (por ejemplo sifilítica), enfermedades vasculares hipertensivas, enfermedades vasculares periféricas, y aterosclerosis, vasculitis, trastornos de las venas próximas y periféricas, incluyendo flebitis y trombosis, incluyendo trombosis de venas profundas y complicaciones de venas varicosas, aneurisma aórtico, periarteritis nudosa, fibrosis cardíaca, infarto post-miocárdico, cardiomiopatía idiopática; angioplastia;

enfermedades y trastornos oncológicos, incluyendo: cánceres comunes (próstata, mama, pulmón, ovárico, pancreático, intestino y colon, abdomen, estómago (y cualesquiera otros cánceres del sistema digestivo), hepático, de páncreas, peritoneo, glándulas endocrinas (suprarrenales, paratiroide, pituitaria, testículos, ovario, timo, tiroide), ojo, cabeza, cuello, sistema nervioso

(central y periférico), sistema linfático, sangre, pélvico, de la piel, óseo, de tejidos blandos, bazo, torácico, urogenital, y tumores cerebrales), cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de pulmón, cáncer gastrointestinal, cáncer epidermoide, melanoma, cáncer ovárico, cáncer de páncreas, neuroblastoma, neoplasias que afectan a la médula ósea (incluyendo las leucemias) y sistemas linfoproliferativos, tales como linfoma de Hodgkin y no de Hodgkin, linfoma de linfocitos B, linfoma folicular, enfermedad metastásica y recurrencias tumorales, y síndromes paraneoplásicos, así como hipergammaglobulinemia, enfermedades, trastornos y/o afecciones linfoproliferativas, paraproteinemias, púrpura (incluyendo púrpura trombocitopénica idiopática), macroglobulinemia de Waldenstron, enfermedad de Gaucher, histiocitosis, retinoblastoma y cualquier otra enfermedad hiperproliferativa, sarcomas, caquexia, crecimiento tumoral, invasión tumoral, metástasis, linfomas relacionados con SIDA, enfermedades inmunoproliferativas malignas, mieloma múltiple y neoplasmas de células plasmáticas malignos, leucemia linfoide, leucemia mieloide aguda o crónica, leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia monocítica, otras leucemias de tipo celular especificado, leucemia de tipo celular no especificado, otros neoplasmas y neoplasmas malignos no especificados de linfoide, hematopoyético y tejidos relacionados, por ejemplo linfoma de células grandes difuso, linfoma de linfocitos T o linfoma de linfocitos T cutáeo). El cáncer mieloide incluye, por ejemplo, leucemia mieloide aguda o crónica, queratoleucoma y

otras enfermedades y trastornos, incluyendo:

dolor, migraña, trastornos del sueño, fiebre, septicemia, púrpura trombocitopénica idiopática, adhesiones post-

operatorias, sofoco, lesión isquémica/reperfusión en el corazón, cerebro, extremidades periféricas, infección bacteriana, infección vírica, infección fúngica, trombosis, choque endotóxico, choque séptico, regulación térmica incluyendo fiebre, enfermedad de Raynaud, gangrena, enfermedades que requieren terapia anticoagulación, insuficiencia cardíaca congestiva, trastornos de secreción de moco, hipotensión pulmonar, contracción de músculos lisos inducida por prostanoides asociada con dismenorrea y parto prematuro, parto prematuro, lesión por reperfusión, quemadura, lesión térmica, hemorragia o choque traumático, dolor menstrual, calambre menstrual, dismenorrea, periodontitis, enfermedad infecciosa por rikettsia, enfermedad protozoaria, enfermedad de reproducción, dolor de dientes, dolor tras extracción de diente, herpes zóster, herpes simple, fibrosis retroperitoneal, diversas lesiones por radiación, y similares.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención significa una cantidad de compuesto que es eficaz para prevenir, aliviar o mejorar síntomas de la enfermedad, o prolongar la supervivencia del sujeto que se está tratando. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz esta dentro de la pericia en la técnica.

La cantidad o dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto según esta invención puede variar dentro de amplios límites, y se puede determinar de manera conocida en la técnica. Tal dosis se puede ajustar a los requisitos individuales en cada caso particular, incluyendo el compuesto específico que se esté administrando, la vía de administración, la condición que se esté tratando, así como el paciente que se esté tratando.

Los ejemplos de sales farmacológicamente aceptables de compuestos suficientemente básicos de fórmulas (I), (Ia), (Ib) y (Ic) son sales de ácidos minerales fisiológicamente aceptables como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico; o sales de ácidos orgánicos como ácido metanosulfónico, p-toluenosulfónico, láctico, acético, trifluoroacético, cítrico, succínico, fumárico, maleico y salicílico. Además, un compuesto suficientemente ácido de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) puede formar sales de metales alcalinos o alcalino-térreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, litio, calcio o magnesio; sales de amonio; o sales de bases orgánicas, por ejemplo sales de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilendiamina, etanolamina, hidróxido de colina, meglumina, piperidina, morfolina, tris-(2-hidroxietil)amina, lisina o arginina; todas las cuales son también ejemplos adicionales de sales de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic). Los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) se pueden solvatar, especialmente hidratar. La hidratación puede producirse durante el proceso de producción o como consecuencia de la naturaleza higroscópica de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) inicialmente libres de agua. Los solvatos y/o hidratos pueden estar presentes, por ejemplo, en forma sólida o líquida.

Se debería apreciar que ciertos compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) pueden tener formas tautómeras, de las cuales sólo una se puede mencionar o representar específicamente en la siguiente descripción, isómeros geométricos diferentes (que habitualmente se representan como isómeros cis/trans o más generalmente como isómeros (E) y (Z)) o diferentes isómeros ópticos como resultado de uno o más átomos de carbono quirales (que se nombran habitualmente con el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o R/S).

Todas estas formas tautómeras, isómeros geométricos o isómeros ópticos (así como racematos y diastereómeros) y formas polimorfas están incluidas en la invención. Puesto que los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) pueden contener átomos de carbono asimétricos, pueden estar presentes como compuestos aquirales, mezclas de diastereómeros, mezclas de enantiómeros, o como compuestos ópticamente puros. La presente invención comprende tanto todos los enantiómeros puros como todos los diastereómeros puros, y también sus mezclas en cualquier relación de mezclamiento.

Según una realización adicional de la presente invención, uno o más átomos de hidrógeno de los compuestos de la presente invención se pueden sustituir por deuterio. La modificación con deuterio mejora las propiedades metabólicas de un fármaco, con poco o ningún cambio en su farmacología intrínseca. La sustitución con deuterio en posiciones moleculares específicas mejora la estabilidad metabólica, reduce la formación de metabolitos tóxicos, y/o incrementa la formación de metabolitos activos deseados. En consecuencia, la presente invención también engloba los compuestos parcial y completamente deuterados de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic). El término hidrógeno también engloba deuterio.

El uso terapéutico de compuestos según la fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic), sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos e hidratos, respectivamente, así como las formulaciones y composiciones farmacéuticas también están dentro del alcance de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticas según la presente invención comprenden al menos un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) y (Ic) como ingrediente activo y, opcionalmente, sustancias vehículo y/o adyuvantes.

La presente invención también se refiere a profármacos que están compuestos de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic) y al menos un grupo protector farmacológicamente aceptable que se escindirá en condiciones fisiológicas, tal como un grupo alcoxi, arilalquiloxi, acilo, aciloximetilo (por ejemplo pivaloiloximetilo), un grupo 2-alquil-, 2-aril- o 2-arilalquil-oxicarbonil-2-alquiliden etilo o un grupo aciloxi como se define aquí, por ejemplo etoxi, benciloxi, acetilo o acetiloxi, o, especialmente para un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic), que posee un grupo hidroxi (-OH): un sulfato, un fosfato ($-OPO_3$ u $-OCH_2OPO_3$) o un éster de un aminoácido. Se prefieren especialmente los profármacos del grupo hidroxi de un compuesto de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic).

Preferiblemente, la presente invención también se refiere a un profármaco, un éster biohidrolizable, una amida biohidrolizable, un polimorfo, tautómero, estereoisómero, metabolito, N-óxido, carbamato biohidrolizable, éter biohidrolizable, derivado fisiológicamente funcional, atropisómero, o precursor hidrolizable in vivo, diastereómero o mezcla de diastereómeros, forma químicamente protegida, reactivo de afinidad, complejo, quelato y un estereoisómero de los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic).

Como se usa aquí, la expresión éster farmacéuticamente aceptable se refiere especialmente a ésteres que se hidrolizan in vivo, e incluye aquellos que se rompen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto progenitor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico,

en los que cada resto alquilo o alquenilo tiene ventajosamente no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Como se mencionó anteriormente, los agentes terapéuticamente útiles que contienen compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic), sus solvatos, sales o formulaciones también están comprendidos en el alcance de la presente invención. En general, los compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib) y/o (Ic) se administrarán usando los modos conocidos y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con cualquier otro agente terapéutico.

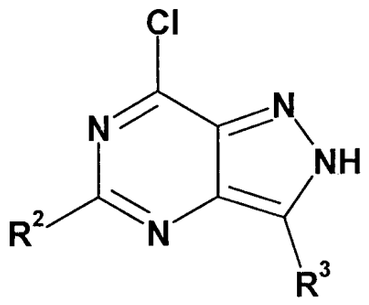
Para la administración oral, tales agentes terapéuticamente útiles se pueden administrar mediante una de las siguientes vías: oral, por ejemplo como comprimidos, grageas, comprimidos revestidos, pastillas, semisólidos, cápsulas blandas o duras, por ejemplo cápsulas de gelatina blandas y duras, disoluciones, emulsiones, suspensiones o jarabes acuosos u oleosos, parenteral, incluyendo inyección intravenosa, intramuscular y subcutánea, por ejemplo como una disolución o suspensión inyectable, rectal, como supositorios, mediante inhalación o insuflamiento, por ejemplo como una formulación en polvo, como microcristales o como una pulverización (por ejemplo aerosol líquido), transdérmica, por ejemplo vía un sistema de suministro transdérmico (TDS), tal como un emplasto que contiene el ingrediente activo, o intranasal. Para la producción de tales comprimidos, pastillas, semisólidos, comprimidos revestidos, grageas y cápsulas duras, por ejemplo de gelatina, el producto terapéuticamente útil se puede mezclar con excipientes inorgánicos u orgánicos

farmacéuticamente inertes, como lo son por ejemplo lactosa, sacarosa, glucosa, gelatina, malta, gel de sílice, almidón o sus derivados, talco, ácido estearínico o sus sales, leche desnatada seca, y similares. Para la producción de cápsulas blandas, se pueden usar excipientes como lo son, por ejemplo, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa, polioles. Para la producción de disoluciones, emulsiones o suspensiones líquidas o jarabes, se pueden usar como excipientes, por ejemplo, agua, alcoholes, disolución salina acuosa, dextrosa acuosa, polioles, glicerina, lípidos, fosfolípidos, ciclodextrinas, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos. Se prefieren especialmente lípidos, y son más preferidos los fosfolípidos (preferiblemente de origen natural; especialmente preferidos con un tamaño de partículas entre 300 y 350 nm), preferiblemente en disolución salina tamponada con fosfato (pH = 7 a 8, preferiblemente 7,4). Para los supositorios, se pueden usar excipientes como lo son, por ejemplo, aceites vegetales, de petróleo, animales o sintéticos, cera, grasa y polioles. Para las formulaciones en aerosol, se pueden usar gases comprimidos adecuados para este fin, como lo son por ejemplo oxígeno, nitrógeno y dióxido de carbono. Los agentes farmacéuticamente útiles también pueden contener aditivos para la conservación, estabilización, por ejemplo estabilizantes de la radiación UV, emulsionantes, edulcorante, aromatizantes, sales para cambiar la presión osmótica, tampones, aditivos de revestimiento y antioxidantes.

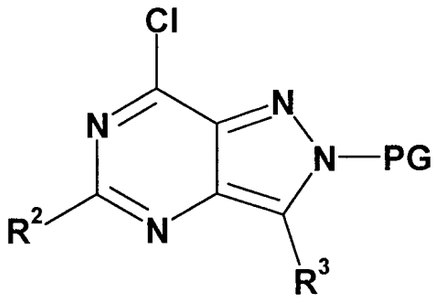
En general, en el caso de la administración oral o parenteral a seres humanos adultos que pesan aproximadamente 80 kg, debería ser apropiada una dosis diaria de alrededor de 10 mg a alrededor de 10.000 mg,

preferiblemente de alrededor de 20 mg a alrededor de 1.000 mg, aunque el límite superior se puede superar cuando se indique. La dosis diaria se puede administrar como una única dosis o en dosis divididas, o, para administración parenteral, se puede dar como infusión continua o inyección subcutánea.

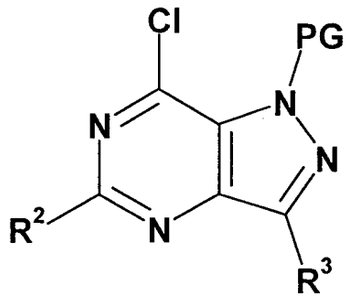
La presente invención se refiere además a compuestos de fórmula (II), (IIIa) y/o (IIIb) en las que R^2 y R^3 son como se definen anteriormente, y PG es un grupo protector.



(II)



(IIIa)



(IIIb)

Los grupos protectores son conocidos por una persona experta en la técnica, y se describen, por ejemplo, en P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 y en T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Nueva York, 1999.

Preferiblemente, PG es un grupo 4-metoxibencilo o un grupo carboxibencilo (Cbz o Z); de forma especialmente preferible, PG es un grupo 4-metoxibencilo.

Los compuestos de fórmula (II) preferidos son:

7-cloro-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol; 7-cloro-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; 4-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina; 7-cloro-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; N-(2-aminoetil)-3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; 7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-

cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; (7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; ácido 3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; ácido 2-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; ácido 5-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-3-carboxílico; ácido 2-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; ácido 6-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; N-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencil)-1-(p-tolil)metanamina; 3-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; 3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; N-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-clorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; ácido 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-cloro-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-pirrolo[3,2-

b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 6-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

Los compuestos de fórmula (IIIa) y (IIIb) preferidos son:

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; 4-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; N-(2-

aminoetil)-3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; 7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-5-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; (7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; ácido 5-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-3-carboxílico; ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; ácido 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencil)-1-(p-tolil)metanamina; 3-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-

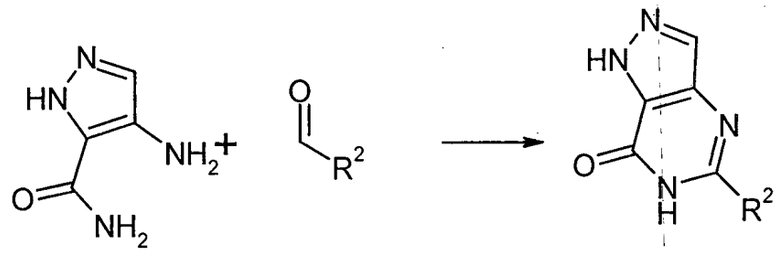
d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; ácido 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

SÍNTESIS GENERAL

Los procedimientos mostrados en los siguientes esquemas de síntesis se pueden usar para proporcionar intermedios de cloruro. Los intermedios de cloruro se

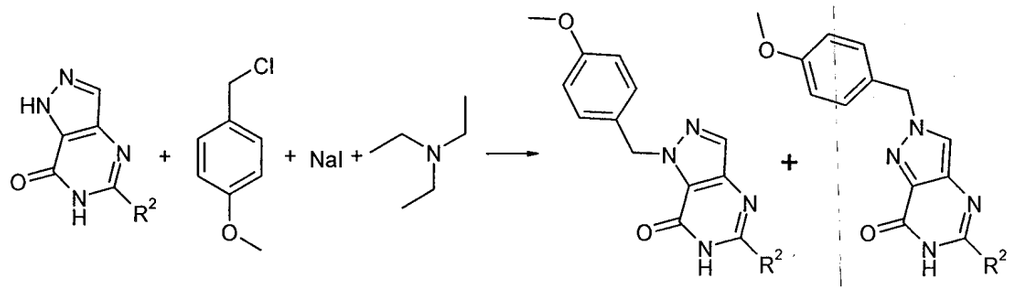
pueden usar entonces en una reacción de aminación con diversas aminas y en una desprotección subnsiguiente para proporcionar los productos finales.

Etapa 1:



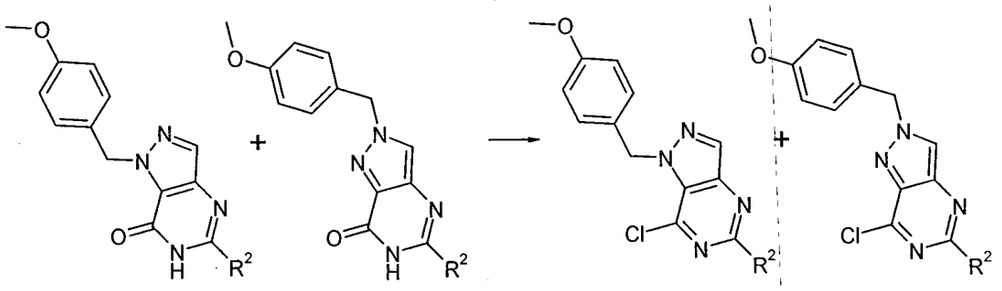
Se hizo reaccionar amida del ácido 4-amino-2H-pirazol-3-carboxílico con un aldehído en presencia de un oxidante 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona para dar como resultado la formación de 1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-sustituida.

Etapa 2:



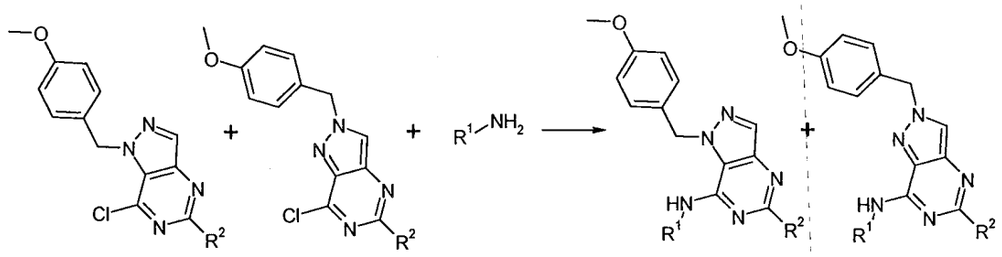
El pirazol se protege, por ejemplo, con un grupo protector para-metoxi-bencilo. Esta etapa da como resultado la formación de dos isómeros - 1-(4-metoxi-bencil)-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-sustituida y 2-(4-metoxi-bencil)-2,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-sustituida. Ambos isómeros se pueden usar en las siguientes etapas.

Etapa 3:



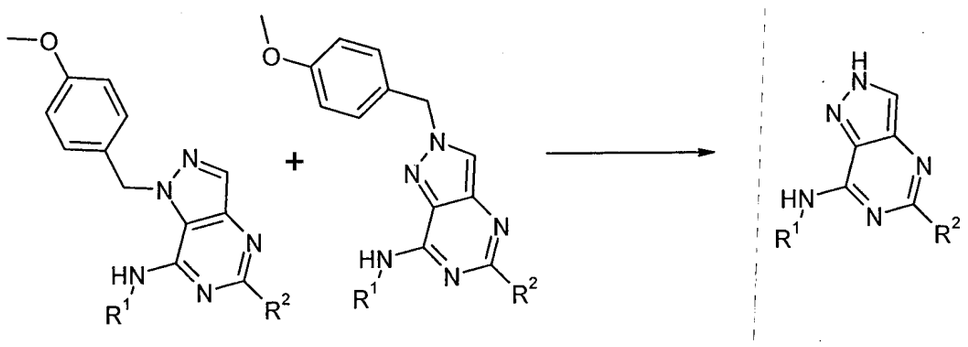
1-(4-Metoxi-bencil)-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-sustituida y 2-(4-metoxi-bencil)-2,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona 5-sustituida se cloran, por ejemplo, con $POCl_3$, dando como resultado la formación de 7-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina 5-sustituida y 7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina 5-sustituida.

Etapa 4:



7-Cloro-1-(4-metoxi-bencil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina 5-sustituida y 7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina 5-sustituida se hacen reaccionar, por ejemplo, con la amina correspondiente para dar como resultado la formación de los productos finales protegidos.

Etapa 5:



En una etapa final, el grupo protector para-metoxi-bencilo se eliminó, por ejemplo, con ácido trifluoroacético para proporcionar el producto final para la caracterización biológica.

EJEMPLOS

Materiales y Métodos

ENSAYOS BIOLÓGICOS - Ensayos de proteína cinasas

ENSAYO DE SYK

En el ensayo OMNIA® KINASE ASSAY de Invitrogen Corporation (Carlsbad), se determinó el efecto de la invención de un compuesto sobre la fosforilación midiendo la intensidad de fluorescencia de un fluoróforo potenciado por quelación denominado SOX. Con la fosforilación del péptido por la cinasa de interés, Mg2+ se quela para formar un puente entre el resto de SOX y el grupo fosfato que se transfiere a la tirosina específica en el péptido. La intensidad de fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de fosforilación del péptido.

A los pocillos de una placa de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Frickenhausen) se añadieron (i) el compuesto bajo ensayo en 5% de DMSO/agua destilada (2 µl),

(ii) 16 µl de la mezcla maestra que contiene ATP, DTT, tampón de reacción de cinasa, Omina Peptide Substrate Tyr 7, dando como resultado una concentración final de 1 mM de ATP, 0,2 mM de DTT y 10 µm de sustrato peptídico.

La mezcla maestra y la placa de ensayo se incubaron hasta la temperatura de reacción antes de la medición (30°C). La reacción se inició con la adición de (iii) 2 µl de SYK cinasa 4 µg/ml (Invitrogen, Carlsbad). Durante la medición, se recogieron lecturas de la intensidad de fluorescencia usando un TECAN M1000 a una longitud de onda de λex 360/λem 485 cada 30 s durante 30 minutos. La velocidad de la reacción se representa gráficamente frente a la concentración de inhibidor para determinar la IC50 usando XLFit 5.0 (IDBS, Guildford) para el ajuste a una curva sigmoidal de respuesta frente a la dosis, y los valores de Ki aparente se calcularon a partir de la IC50 usando la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W. H. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973).

La dependencia de ATP se determinó según Lai C-J-, Wu JC A Simple Kinetic Method for Rapid Mechanistic Analysis of Reversible Enzyme Inhibitors. Assays and Drug Dev. Technologies. 2003; 1(4):527-535. Para demostrar un efecto de competición de los compuestos de ensayo frente a ATP, se usó el compuesto de ensayo correspondiente a la concentración inhibidora del 50%. Se mantuvieron las condiciones de ensayo como se describen previamente. Las concentraciones de ATP usadas fueron 1000, 333, 100, 33,3, 10, 3,3, 1 µM.

ENSAYO DE LRRK2 - LRRK2 G2019S

En el ensayo de LanthaScreen™ Eu Kinase Binding Assay de Invitrogen Corporation (Carlsbad), se determinó el

efecto de la invención de un compuesto sobre la fosforilación midiendo la relación de emisión de la intensidad de fluorescencia basado en la unión y desplazamiento de una estructura de inhibidor de cinasa (trazador de cinasa) competitivo con ATP, marcado con Alexa Fluor® 647, patentado, a la cinasa de interés. La unión del trazador a la cinasa se detecta usando un anticuerpo anti-etiqueta marcado con europio, que se une a la cinasa de interés. La unión simultánea tanto del trazador como del anticuerpo a la cinasa da como resultado un grado elevado de FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia) desde el fluoróforo dador de europio (Eu) al fluoróforo aceptor de Alexa Fluor® 647 en el trazador de cinasa. La unión de un inhibidor a la cinasa compite con la unión con el trazador, dando como resultado una pérdida de FRET. La relación de intensidad de fluorescencia es directamente proporcional a la cantidad de fosforilación peptídica.

A los pocillos de una placa de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Frickenhausen) se añadieron (i) el compuesto bajo ensayo en 5% de DMSO/agua destilada (5 µl), (ii) 5 µl de la mezcla de anticuerpo de cinasa, dando como resultado una concentración final de 5 nM de LRRK2 o sus mutantes, 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con EU en 1x tampón A de cinasa. La reacción se inició con la adición de (iii) 5 µl, dando como resultado una concentración final de 10 nM de trazador 236. La placa de ensayo se incubó a RT durante 1 h, y se recogieron las lecturas de la intensidad de fluorescencia usando un TECAN M1000 a dos longitudes de onda de λex 340/λem 615 nm y λex 340/λem 665 nm con un tiempo de demora de 100 µs y un tiempo de integración de 200 µs después de 60 minutos. La relación de emisión se

calculó dividiendo la emisión de aceptor/trazador (665 nM) entre la emisión de anticuerpo/donante (615 nM). La concentración de inhibidor se representó gráficamente frente a la relación de emisión para determinar la IC50 usando XLFit 5.0 (IDBS, Guildford) para el ajuste a una curva sigmoidal de respuesta frente a la dosis, con una pendiente variable.

ENSAYO DE MYLK

En el ensayo de LanthaScreen™ Eu Kinase Binding Assay de Invitrogen Corporation (Carlsbad), se determinó el efecto de la invención de un compuesto sobre la fosforilación midiendo la relación de emisión de la intensidad de fluorescencia basado en la unión y desplazamiento de una estructura de inhibidor de cinasa (trazador de cinasa) competitivo con ATP, marcado con Alexa Fluor® 647, patentado, a la cinasa de interés como se describe anteriormente.

A los pocillos de una placa de pequeño volumen de 384 pocillos (Greiner, Frickenhausen) se añadieron (i) el compuesto bajo ensayo en 5% de DMSO/agua destilada (5 µl), (ii) 5 µl de la mezcla de anticuerpo de cinasa, dando como resultado una concentración final de 5 nM de MYLK, 2 nM de anticuerpo anti-GST marcado con EU en 1x tampón A de cinasa. La reacción se inició con la adición de (iii) 5 µl, dando como resultado una concentración final de 30 nM de trazador 236. La placa de ensayo se incubó a RT durante 1 h, y se recogieron las lecturas de la intensidad de fluorescencia usando un TECAN M1000 a dos longitudes de onda de λex 340/λem 615 nm y λex 340/λem 665 nm con un tiempo de demora de 100 µs y un tiempo de integración de 200 µs después de 60 minutos. La relación de emisión se calculó dividiendo la

emisión de aceptor/trazador (665 nM) entre la emisión de anticuerpo/donante (615 nM). La concentración de inhibidor se representó gráficamente frente a la relación de emisión para determinar la IC50 usando XLFit 5.0 (IDBS, Guildford) para el ajuste a una curva sigmoidal de respuesta frente a la dosis, con una pendiente variable.

ENSAYOS BIOLÓGICOS - Ensayo celular

Ensayo de LAD2

La inhibición de Syk también se puede determinar examinando la liberación de histamina in vitro mediada por IgE usando mastocitos de tejido conjuntivo humano o en mastocitos de LAD2 (Leuk Res. agosto de 2003, 27(8):677-82). Los mastocitos de tejido conjuntivo humano (HCTMCs) se obtienen usando la metodología perfilada en la patente U.S. n° 5.360.720, por ejemplo. De forma breve, los HCTMCs se liberan enzimáticamente de tejidos conjuntivos humanos y después se enriquecen parcialmente mediante centrifugación de densidad sobre una almohadilla de PERCOLL(R). Del pelete resultante se obtiene una suspensión celular monodispersa, y estas células se usan para el ensayo de liberación de histamina. Las células se exponen a fármaco o a control antes de la estimulación con anti-IgE humana, que dispara la desgranulación de mastocitos y la liberación de histamina al sobrenadante. La histamina se mide entonces en el sobrenadante mediante EIA (Beckman Coulter), RIA (Beckman Coulter), u otro método conocido por el experto en la técnica. Una disminución en la liberación de histamina de células tratadas con fármaco indica que el compuesto tiene potencial para investigación posterior.

La estirpe celular de mastocitos LAD2 se usa en gran medida de la misma manera, con la excepción de que las

células se sensibilizan pasivamente con mieloma de IgE humano antes de la estimulación con anti-IgE humana para reticular IgE unida a receptor y disparar la desgranulación.

PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS

CROMATOGRAFÍA

La verificación de los compuestos vía HPLC analítica-MS se realizó tras la purificación usando la siguiente instrumentación, columna y método:

Método analítico para determinar la pureza de los compuestos

Instrumentación:

Agilent MSD 1100

Métodos analíticos:

Disolventes:

A: acetonitrilo

B: H2O

C: HCOOH al 2% en acetonitrilo

D: NEt3 al 0,1% en acetonitrilo

Se usaron los siguientes métodos analíticos:

Método A

Columna SunFire C18 de Waters 2,1x50mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
2,5	10	5	0	0,6
4	10	5	0	0,6
4,5	90	5	0	0,6
6	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 7 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

Fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Método B

Columna ODS-AQ de YMC 4,0x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a RT

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	1,3
2,5	10	5	0	1,3
4	10	5	0	1,3
4,5	90	5	0	1,3
6	90	5	0	1,3

Tiempo de parada a 7 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

Fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Método C

Columna ODS-AQ de YMC 2,1x50 mm tamaño de partículas 3 µm, termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
2,5	10	5	0	0,6
4	10	5	0	0,6
4,5	90	5	0	0,6
6	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 7 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 and 254 nm

Method D

Columna ODS-AQ de YMC 2,1x50 mm tamaño de partículas 3 µm, incl. GuardCol 2,1x10 mm, tamaño de partículas 3 µm termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
10,0	10	5	0	0,6
13,0	10	5	0	0,6
14,0	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 15 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method E

Columna ODS-AQ de YMC 2,1x50 mm tamaño de partículas 3 µm, termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
5,0	10	5	0	0,6
7,0	10	5	0	0,6
8,0	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 10 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method F

Columna SunFire C18 de Waters 2,1x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	1,2
7,0	10	5	0	1,2
8,5	10	5	0	1,2
9,0	90	5	0	1,2
11,0	90	5	0	1,2

Tiempo de parada a 12 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method G

Columna YMC C8 OS 4,0x50 mm tamaño de partículas 4 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	1,5
2,5	10	5	0	1,5
4,0	10	5	0	1,5
4,5	90	5	0	1,5
6,0	90	5	0	1,5

Tiempo de parada a 6 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method H

Columna Waters XBridge C18 2,1x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,55
2,5	10	5	0	0,55
4,0	10	5	0	0,55
4,5	90	5	0	0,55
6,0	90	5	0	0,55

Tiempo de parada a 6 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method I

Columna Waters XBridge C18 2,1x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	0	5	0,55
2,5	10	0	5	0,55
4,0	10	0	5	0,55
4,5	90	0	5	0,55
6,0	90	0	5	0,55

Tiempo de parada a 6 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method J

Columna Waters SunFire C18 2,1x50 mm tamaño de partículas 2,5 µm, termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,6
10	10	5	0	0,6
13	10	5	0	0,6
14	90	5	0	0,6

Tiempo de parada a 15 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

Fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method K

Columna YMC ODS-AQ 2,1x50 mm, tamaño de partículas 3 µm, incl. GuardCol 2,1x10 mm, tamaño de partículas 3 µm termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	99	5	0	0,6
2,5	10	5	0	0,6
4	10	5	0	0,6
4,5	99	5	0	0,6
6	99	5	0	0,6

Tiempo de parada a 7 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

Fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Method L

Columna YMC TriArt C18 2,0x50 mm, 1,9 µm, #TA12SP90502WT termostatizada a 40°C

Gradiente:

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
0	90	5	0	0,45
0,5	90	5	0	0,45
4,5	10	5	0	0,45

Tiempo [min]	%B	%C	%D	Caudal [ml/min]
5,5	10	5	0	0,45
5,6	90	5	0	0,45

Tiempo de parada a 10 min

MS: ESI positivo, barrido de masas desde 100 hasta 800

Fragmentación de gradiente: 50 a 125V

UV: detección a 220 y 254 nm

Purificación y caracterización:

Los productos de la reacción brutos resultantes se purificaron en un proceso automático usando una HPLC semipreparativa-MS con un muestreo accionado por masa del pico deseado:

Purificación vía HPLC semipreparativa-MS

Instrumentación:

2x Varian PrepStar SD-1

1x Dionex P580 Pump 1 Channel (MakeUP I)

1x Dionex AXP-MS (MakeUP II)

1x Dionex MSQ

1x Dionex UVD 340V - Prep Flow Cell

Manipulador de líquidos Gilson 215

Columna:

SunFire Prep C18 OBD 5 µm 19 x 50 mm

Método:

Caudal: 30 ml/min.

Disolvente A: metanol, ácido acético al 0,3%

Disolvente B: agua, ácido acético al 0,3%

Programa para el gradiente:

Tiempo (min)	Disolv. A	Disolv. B

0,0	30,00	70,00
10,0	100,00	0,00
14,0	100,00	0,00
14,4	30,00	70,00
16,4	30,00	70,00

Detección:

UV 254 nm, detector de espectrómetro de masas (API-ES, positivo)

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS

Cuando la preparación de los materiales de partida no se describe, estos están comercialmente disponibles, son conocidos en la bibliografía, o se obtienen fácilmente por los expertos en la técnica usando procedimientos estándar. Cuando se señala que los compuestos se prepararon análogamente a ejemplos o intermedios previos, se apreciará por la persona experta que el tiempo de reacción, número de equivalentes de reactivos y la temperatura se pueden modificar para cada reacción específica, y que puede ser necesario o deseable emplear diferentes técnicas de tratamiento o purificación. Cuando las reacciones se llevan a cabo usando irradiación de microondas, el microondas usado es un Initiator 60 suministrado por Biotage. La potencia real suministrada varía durante el transcurso de la reacción a fin de mantener una temperatura constante.

Abreviaturas

DCM = Diclorometano

DMF = N,N-Dimetilformamida

DDQ = 2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

THF = Tetrahidrofurano

MeOH = Metanol

TFA = Ácido trifluoroacético
TEA = Trietilamina
rm = Mezcla de reacción
rt = Temperatura ambiente
AcOH = Ácido acético
MeCN = Acetonitrilo
EtOH = Etanol
EtOAc = Acetato de etilo
LCMS = Cromatografía de líquidos de alta presión dirigida por espectrometría de masas
UV = Ultravioleta
DMSO = Dimetilsulfóxido

INTERMEDIOS

Preparación de 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina

Etapa 1: 5-Fenil-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona

Se disolvieron amida del ácido 4-amino-2H-pirazol-3-carboxílico (5 mmoles) y benzaldehído (5 mmoles) en ácido acético (14 ml). Subsiguientemente se añadió DDQ (3,75 mmoles), y la mezcla de reacción se calentó en el microondas hasta 180°C durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con Et2O.

Mexacta = 212,079
Rendimiento 80%
Método HPLC-MS: A
Tiempo de retención: 2,1 min.
Masa encontrada (m+H): 213,1

Etapa 2: Protección de pirazol con 1-clorometil-4-metoxi-benceno

Se disolvió 5-fenil-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (3,9 mmoles) en 14 ml de acetonitrilo. Se añadieron subsiguientemente 1-clorometil-4-metoxi-benceno (4,7 mmoles), 1,2 eq. de trietilamina (4,7 mmoles) y yoduro de sodio (0,39 mmoles). La mezcla de reacción se calentó en el microondas durante 30 min. a 160°C. Después de enfriar la reacción, el precipitado resultante se filtró y se lavó con Et2O.

La reacción conduce a dos isómeros (1-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y 2-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-2,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona).

Ambos isómeros se pueden usar para las etapas siguientes.

Rendimiento: 47%

Mexacta = 332,149

Método HPLC-MS: A

Tiempo de retención: 2,96 min./3,2 min. (Isómeros)

Masa encontrada (m+H): 333,1

Etapa 3: Cloración

La mezcla de 1-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-1,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona y 2-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-2,6-dihidro-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona (0,18 mmoles) se suspendió en POCl3. La mezcla se calentó hasta 100°C en una vasija de reacción. Tras 0,5 h-24 h, LC-MS mostró la terminación de la reacción. La mezcla se enfrió hasta rt. La mezcla se concentró hasta sequedad, se enfrió hasta 0°C, y se paralizó con hielo/agua. La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaHCO3 sat. ac. y agua, se secó (Na2SO4), se filtró y se concentró.

El producto se usó sin purificación adicional.

El producto es una mezcla isómera de 7-cloro-1-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina y 7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina.

Ambos isómeros se pueden usar para las etapas siguientes.

Mexacta = 350,113

Método HPLC-MS: A

Tiempo de retención: 3,98 min./4,3 min.

Masa encontrada (m+H): 351,1

Los siguientes Cloruros e Isómeros se sintetizaron según el procedimiento mencionado antes:

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; 4-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-

d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; N-(2-aminoetil)-3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; 7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-5-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; (7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; éster metílico del ácido 5-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofen-3-carboxílico; éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; éster metílico del ácido 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencil)-1-(p-tolil)metanamina; 3-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; 4-(7-cloro-2-(4-

metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; éster metílico del ácido 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxi-bencil)-5-(3-nitro-fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-

pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona;

Ejemplo # 1

Preparación de N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 327,1386 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,194 min - masa encontrada: 328 (m/z+H)

Ejemplo # 2

Preparación de N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a

140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 328,1316 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,336 min - masa encontrada: 329 (m/z+H)

Ejemplo # 3

Preparación de 5-fenil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(piperidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 370,2241 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,245 min - masa encontrada: 371 (m/z+H)

Ejemplo # 4

Preparación de N1,N1-dimetil-N4-(5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un

reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1856 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 3,175 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

Ejemplo # 5

Preparación de 3-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminobenzamida (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1405 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,290 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

Ejemplo # 6

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2

eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1618 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,544 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 7

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 372,199 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,546 min - masa encontrada: 373 (m/z+H)

Ejemplo # 8

Preparación de N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-metoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 317,1479 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,867 min - masa encontrada: 318 (m/z+H)

Ejemplo # 9

Preparación de N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 341,1581 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,576 min - masa encontrada: 342 (m/z+H)

Ejemplo # 10

Preparación de ácido 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzoico

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y ácido 4-aminobenzoico (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 331,1224 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,581 min - masa encontrada: 332 (m/z+H)

Ejemplo # 11

Preparación de 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-aminobenzamida (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 330,1405 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,287 min - masa encontrada: 331 (m/z+H)

Ejemplo # 12

Preparación de 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzonitrilo

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-aminobenzonitrilo (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 312,126 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,081 min - masa encontrada: 313 (m/z+H)

Ejemplo # 13

Preparación de N-(1H-indazol-5-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de

reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 328,1316 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,850 min - masa encontrada: 329 (m/z+H)

Ejemplo # 14

Preparación de N-(1H-indazol-5-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 397,2021 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,011 min - masa encontrada: 398 (m/z+H)

Ejemplo # 15

Preparación de 2-((5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-aminobenzamida

(0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 390,1682 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 1,960 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 16

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 328,1316 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 1,935 min - masa encontrada: 329 (m/z+H)

Ejemplo # 17

Preparación de N1,N1-dimetil-N4-(5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 331,1786 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,678 min - masa encontrada: 332 (m/z+H)

Ejemplo # 18

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1548 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,013 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 19

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 373,192 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,974 min - masa encontrada: 374 (m/z+H)

Ejemplo # 20

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 386,2296 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,504 min - masa encontrada: 387 (m/z+H)

Ejemplo # 21

Preparación de 6-((5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 359,1274 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,930 min - masa encontrada: 360 (m/z+H)

Ejemplo # 22

Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 387,1664 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,233 min - masa encontrada: 388 (m/z+H)

Ejemplo # 23

Preparación de N1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 390,2133 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,173 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 24

Preparación de N,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 407,1896 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,303 min - masa encontrada: 408 (m/z+H)

Ejemplo # 25

Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 432,2267 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,282 min - masa encontrada: 433 (m/z+H)

Ejemplo # 26

Preparación de 6-((5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 418,1621 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,218 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 27

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó

mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,211 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,486 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 28

Preparación de N1,N1-dimetil-N4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 351,258 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,293 min - masa encontrada: 352 (m/z+H)

Ejemplo # 29

Preparación de N-(4-clorofenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-cloroanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un

reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 342,1648 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,935 min - masa encontrada: 343 (m/z+H)

Ejemplo # 30

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 397,2021 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,060 min - masa encontrada: 398 (m/z+H)

Ejemplo # 31

Preparación de N1,N1-dimetil-N4-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 400,2491 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,890 min - masa encontrada: 401 (m/z+H)

Ejemplo # 32

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 417,2253 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,551 min - masa encontrada: 418 (m/z+H)

Ejemplo # 33

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 442,2624 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,553 min - masa encontrada: 443 (m/z+H)

Ejemplo # 34

Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA

(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 445,2643 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,761 min - masa encontrada: 446 (m/z+H)

Ejemplo # 35

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 385,2366 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,028 min - masa encontrada: 386 (m/z+H)

Ejemplo # 36

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3

gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 327,1386 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,428 min - masa encontrada: 328 (m/z+H)

Ejemplo # 37

Preparación de 6-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 358,1344 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,390 min - masa encontrada: 359 (m/z+H)

Ejemplo # 38

Preparación de 5-fenil-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 277,1205 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,202 min - masa encontrada: 278 (m/z+H)

Ejemplo # 39

Preparación de 5-fenil-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 356,2046 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,714 min - masa encontrada: 357 (m/z+H)

Ejemplo # 40

Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 387,1664 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,102 min - masa encontrada: 388 (m/z+H)

Ejemplo # 41

Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 337,1483 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,046 min - masa encontrada: 338 (m/z+H)

Ejemplo # 42

Preparación de 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,2323 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,560 min - masa encontrada: 417 (m/z+H)

Ejemplo # 43

Preparación de N-(1H-pirazol-3-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se

irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 278,1135 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 0,823 min - masa encontrada: 279 (m/z+H)

Ejemplo # 44

Preparación de 5-(piridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 357,1976 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,138 min - masa encontrada: 358 (m/z+H)

Ejemplo # 45

Preparación de N,5-di(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 267,1069 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 0,817 min - masa encontrada: 268 (m/z+H)

Ejemplo # 46

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 455,3001 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 1,038 min - masa encontrada: 456 (m/z+H)

Ejemplo # 47

Preparación de 6-((5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 428,1979 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,047 min - masa encontrada: 429 (m/z+H)

Ejemplo # 48

Preparación de N-(1H-pirazol-3-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,184 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,867 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 49

Preparación de N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 426,2681 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,326 min - masa encontrada: 427 (m/z+H)

Ejemplo # 50

Preparación de N-(1H-indazol-5-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en

dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,211 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 0,465 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 51

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 368,2343 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 0,331 min - masa encontrada: 369 (m/z+H)

Ejemplo # 52

Preparación de 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 393,2714 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 0,331 min - masa encontrada: 394 (m/z+H)

Ejemplo # 53

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 406,309 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 0,326 min - masa encontrada: 407 (m/z+H)

Ejemplo # 54

Preparación de 6-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 379,2068 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 0,331 min - masa encontrada: 380 (m/z+H)

Ejemplo # 55

Preparación de 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 298,193 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 0,344 min - masa encontrada: 299 (m/z+H)

Ejemplo # 56

Preparación de 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(pirrolidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,277 g/mol

HPLC-MS: método analítico I

tr: 2,282 min - masa encontrada: 378 (m/z+H)

Ejemplo # 57

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 317,159 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,540 min - masa encontrada: 318 (m/z+H)

Ejemplo # 58

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 377,1757 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,386 min - masa encontrada: 378 (m/z+H)

Ejemplo # 59

Preparación de 5-(4-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 402,2128 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,336 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

Ejemplo # 60

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 377,1757 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,561 min - masa encontrada: 378 (m/z+H)

Ejemplo # 61

Preparación de 5-(3-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,2128 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,487 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

Ejemplo # 62

Preparación de 5-(3-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 415,2504 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,631 min - masa encontrada: 416 (m/z+H)

Ejemplo # 63

Preparación de N1-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1994 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,312 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 64

Preparación de N-(5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas

(2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 344,16 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,358 min - masa encontrada: 345 (m/z+H)

Ejemplo # 65

Preparación de 3-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 303,1284 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,408 min - masa encontrada: 304 (m/z+H)

Ejemplo # 66

Preparación de 5-(4-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 415,2504 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,540 min - masa encontrada: 416 (m/z+H)

Ejemplo # 67

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 357,1524 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,485 min - masa encontrada: 358 (m/z+H)

Ejemplo # 68

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 353,1143 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,541 min - masa encontrada: 354 (m/z+H)

Ejemplo # 69

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,1515 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,497 min - masa encontrada: 379 (m/z+H)

Ejemplo # 70

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1891 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,587 min - masa encontrada: 392 (m/z+H)

Ejemplo # 71

Preparación de N1,N1-dimetil-N4-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó

sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 336,138 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,230 min - masa encontrada: 337 (m/z+H)

Ejemplo # 72

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 353,1143 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,319 min - masa encontrada: 354 (m/z+H)

Ejemplo # 73

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en

un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 378,1515 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,288 min - masa encontrada: 379 (m/z+H)

Ejemplo # 74

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1891 g/mol

HPLC-MS: método analítico B

tr: 1,478 min - masa encontrada: 392 (m/z+H)

Ejemplo # 75

Preparación de N1,N1-dimetil-N4-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 336,138 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,121 min - masa encontrada: 337 (m/z+H)

Ejemplo # 76

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 333,091 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,242 min - masa encontrada: 334 (m/z+H)

Ejemplo # 77

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 323,1115 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,379 min - masa encontrada: 324 (m/z+H)

Ejemplo # 78

Preparación de N1-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,4-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA

(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1994 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,244 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 79

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 357,1524 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,294 min - masa encontrada: 358 (m/z+H)

Ejemplo # 80

Preparación de 3-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M,

3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 333,1423 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,253 min - masa encontrada: 334 (m/z+H)

Ejemplo # 81

Preparación de 3-((5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 333,1423 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,486 min - masa encontrada: 334 (m/z+H)

Ejemplo # 82

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 333,091 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,463 min - masa encontrada: 334 (m/z+H)

Ejemplo # 83

Preparación de 3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 309,0809 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,441 min - masa encontrada: 310 (m/z+H)

Ejemplo # 84

Preparación de N-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1124 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,255 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 85

Preparación de 3-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 309,0809 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,255 min - masa encontrada: 310 (m/z+H)

Ejemplo # 86

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1729 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,412 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 87

Preparación de N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas

(2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 374,1738 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,296 min - masa encontrada: 375 (m/z+H)

Ejemplo # 88

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1729 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,604 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 89

Preparación de N-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 374,1738 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,434 min - masa encontrada: 375 (m/z+H)

Ejemplo # 90

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se

purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 323,1115 g/mol

HPLC-MS: método analítico F

tr: 5,010 min - masa encontrada: 324 (m/z+H)

Ejemplo # 91

Preparación de N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1124 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,425 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 92

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,2315 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,330 min - masa encontrada: 339 (m/z+H)

Ejemplo # 93

Preparación de N-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 365,2325 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,321 min - masa encontrada: 366 (m/z+H)

Ejemplo # 94

Preparación de 3-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-aminofenol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 324,2009 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 0,308 min - masa encontrada: 325 (m/z+H)

Ejemplo # 95

Preparación de 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 442,2001 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,111 min - masa encontrada: 443 (m/z+H)

Ejemplo # 96

Preparación de 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,1254 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,058 min - masa encontrada: 405 (m/z+H)

Ejemplo # 97

Preparación de N-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante

5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 401,1235 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,909 min - masa encontrada: 402 (m/z+H)

Ejemplo # 98

Preparación de 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 384,1021 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,360 min - masa encontrada: 385 (m/z+H)

Ejemplo # 99

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 462,2667 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,861 min - masa encontrada: 463 (m/z+H)

Ejemplo # 100

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 394,1891 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,318 min - masa encontrada: 395 (m/z+H)

Ejemplo # 101

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 424,1919 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,349 min - masa encontrada: 425 (m/z+H)

Ejemplo # 102

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante

5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 449,2291 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,299 min - masa encontrada: 450 (m/z+H)

Ejemplo # 103

Preparación de N-(5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 421,1901 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,218 min - masa encontrada: 422 (m/z+H)

Ejemplo # 104

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3

ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,1687 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,238 min - masa encontrada: 405 (m/z+H)

Ejemplo # 105

Preparación de 2-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 401,231 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,011 min - masa encontrada: 402 (m/z+H)

Ejemplo # 106

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

4-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 470,3015 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,793 min - masa encontrada: 471 (m/z+H)

Ejemplo # 107

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

4-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 432,2267 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,410 min - masa encontrada: 433 (m/z+H)

Ejemplo # 108

Preparación de 5-(2-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 415,2504 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,338 min - masa encontrada: 416 (m/z+H)

Ejemplo # 109

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El

residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 377,1757 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,215 min - masa encontrada: 378 (m/z+H)

Ejemplo # 110

Preparación de N-(5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 374,1738 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,227 min - masa encontrada: 375 (m/z+H)

Ejemplo # 111

Preparación de N-(1H-indazol-6-il)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina

(0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 357,1524 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,125 min - masa encontrada: 358 (m/z+H)

Ejemplo # 112

Preparación de 5-(2-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 402,2128 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,252 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

Ejemplo # 113

Preparación de N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 5-ciclopropil-1H-pirazol-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1729 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,242 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 114

Preparación de N1,N1-dimetil-N3-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,3-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y N1,N1-dimetilbenceno-1,3-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 336,138 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,085 min - masa encontrada: 337 (m/z+H)

Ejemplo # 115

Preparación de (1R,2R)-N-(5-tiofen-3-il-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-ciclohexano-1,2-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del ácido ((1R,2R)-2-amino-ciclohexil)-carbámico (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 314,159 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,411 min - masa encontrada: 315 (m/z+H)

Ejemplo # 116

Preparación de (1S,2R)-N-(5-Tiofen-3-il-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-ciclohexano-1,2-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y éster terc-butílico del a´cido ((1S,2R)-2-Amino-ciclohexil)-carbámico (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 314,159 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,388 min - masa encontrada: 315 (m/z+H)

Ejemplo # 117

Preparación de N1-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,3-diamina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y benceno-1,3-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 308,099 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 1,937 min - masa encontrada: 309 (m/z+H)

Ejemplo # 118

Preparación de N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se

suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,1821 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,428 min - masa encontrada: 393 (m/z+H)

Ejemplo # 119

Preparación de N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 399,2561 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,586 min - masa encontrada: 400 (m/z+H)

Ejemplo # 120

Preparación de N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 344,2051 g/mol
HPLC-MS: método analítico C
tr: 1,601 min - masa encontrada: 345 (m/z+H)

Ejemplo # 121

Preparación de 5-(2,5-dimetoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 407,1896 g/mol
HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,363 min - masa encontrada: 408 (m/z+H)

Ejemplo # 122

Preparación de 5-(2,5-dimetoxifenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 459,2839 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,848 min - masa encontrada: 460 (m/z+H)

Ejemplo # 123

Preparación de N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 471,2833 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,976 min - masa encontrada: 472 (m/z+H)

Ejemplo # 124

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 387,1664 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,962 min - masa encontrada: 388 (m/z+H)

Ejemplo # 125

Preparación de N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-etilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se

suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 439,2607 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,787 min - masa encontrada: 440 (m/z+H)

Ejemplo # 126

Preparación de 5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 367,1431 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,835 min - masa encontrada: 368 (m/z+H)

Ejemplo # 127

Preparación de 5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 367,1431 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,900 min - masa encontrada: 368 (m/z+H)

Ejemplo # 128

Preparación de ácido 4-((5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzoico

7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y ácido 4-aminobenzoico (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 371,1269 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,104 min - masa encontrada: 372 (m/z+H)

Ejemplo # 129

Preparación de 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 387,1664 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,255 min - masa encontrada: 388 (m/z+H)

Ejemplo # 130

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó

sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 401,1859 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,267 min - masa encontrada: 402 (m/z+H)

Ejemplo # 131

Preparación de 5-(3-metoxifenil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-Amino-fenil)-(4-metil-piperazin-1-il)-metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF (seco) Se añadió polvo de LiAlH4 (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH4), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH4), agua (3 ml por gramo de LiAlH4). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 429,27 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,239 min - masa encontrada: 430 (m/z+H)

Ejemplo # 132

Preparación de 5-(3-metoxifenil)-N-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-pirrolidin-1-il-metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF (seco) Se añadió polvo de LiAlH4 (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH4), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH4), agua (3 ml por gramo de LiAlH4). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 400,238 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,021 min - masa encontrada: 401 (m/z+H)

Ejemplo # 133

Preparación de 1-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-aminofenil)-3-

(m-tolil)urea (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 441,1620 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,74 min - masa encontrada: 442 (m/z+H)

Ejemplo # 134

Preparación de (4-metilpiperazin-1-il)(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 419,1830 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 1,97 min - masa encontrada: 420 (m/z+H)

Ejemplo # 135

Preparación de pirrolidin-1-il(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 390,1510 g/mol

HPLC-MS: método analítico J

tr: 5,14 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 136

Preparación de N-(4-tiomorfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-tiomorfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 394,1286 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,81 min - masa encontrada: 395 (m/z+H)

Ejemplo # 137

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 426,1174 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,32 min - masa encontrada: 427 (m/z+H)

Ejemplo # 138

Preparación de 1-(4-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla

de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 419,1830 g/mol

HPLC-MS: método analítico J

tr: 4,21 min - masa encontrada: 420 (m/z+H)

Ejemplo # 139

Preparación de (3-metoxi-4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-amino-3-metoxifenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 532,2869 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,91 min - masa encontrada: 533 (m/z+H)

Ejemplo # 140

Preparación de 5-(1H-imidazol-5-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(1H-imidazol-5-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,2231 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,47 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 141

Preparación de 5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,2231 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,41 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 142

Preparación de pirrolidin-1-il(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 390,1510 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,40 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 143

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó

sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 426,1174 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,14 min - masa encontrada: 427 (m/z+H)

Ejemplo # 144

Preparación de 1-(4-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 419,1830 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,11 min - masa encontrada: 420 (m/z+H)

Ejemplo # 145

Preparación de N-(4-tiomorfolinofenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-

tiomorfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 394,1286 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,50 min - masa encontrada: 395 (m/z+H)

Ejemplo # 146

Preparación de 6-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 364,0869 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,17 min - masa encontrada: 365 (m/z+H)

Ejemplo # 147

Preparación de (4-metilpiperazin-1-il)(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(4-metilpiperazin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 419,1830 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 0,29 min - masa encontrada: 420 (m/z+H)

Ejemplo # 148

Preparación de 2,2-dimetil-N-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 394,1286 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,95 min - masa encontrada: 395 (m/z+H)

Ejemplo # 149

Preparación de 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 453,2462 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,29 min - masa encontrada: 454 (m/z+H)

Ejemplo # 150

Preparación de (7-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona

(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona (0,16 mmol) y N1,N1-dimetiletane-1,2-diamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 310,1815 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,17 min - masa encontrada: 311 (m/z+H)

Ejemplo # 151

Preparación de (7-(((1-metilpiperidin-4-il)metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona

(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona (0,16 mmol) y (1-metilpiperidin-4-il)metanamina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,2200 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 2,92 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 152

Preparación de (7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona

(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 413,2305 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,50 min - masa encontrada: 414 (m/z+H)

Ejemplo # 153

Preparación de (7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona

(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 375,1558 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,51 min - masa encontrada: 376 (m/z+H)

Ejemplo # 154

Preparación de (4-((5-benzoil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 412,1924 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,42 min - masa encontrada: 413 (m/z+H)

Ejemplo # 155

Preparación de 7-((5-benzoil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin

purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 384,1534 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,22 min - masa encontrada: 385 (m/z+H)

Ejemplo # 156

Preparación de ácido 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,1872 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,39 min - masa encontrada: 417 (m/z+H)

Ejemplo # 157

Preparación de morfolino(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(morfolino)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 406,1454 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,44 min - masa encontrada: 407 (m/z+H)

Ejemplo # 158

Preparación de 6-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 380,0640 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,58 min - masa encontrada: 381 (m/z+H)

Ejemplo # 159

Preparación de 7-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 386,1733 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,30 min - masa encontrada: 387 (m/z+H)

Ejemplo # 160

Preparación de (4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(pirrolidin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla

de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 414,2123 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,44 min - masa encontrada: 415 (m/z+H)

Ejemplo # 161

Preparación de N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 433,2476 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,23 min - masa encontrada: 434 (m/z+H)

Ejemplo # 162

Preparación de 6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 364,0869 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,40 min - masa encontrada: 365 (m/z+H)

Ejemplo # 163

Preparación de N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 433,2476 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,94 min - masa encontrada: 434 (m/z+H)

Ejemplo # 164

Preparación de 8-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 8-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 400,1928 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,33 min - masa encontrada: 401 (m/z+H)

Ejemplo # 165

Preparación de 6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA

(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 380,0640 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,63 min - masa encontrada: 381 (m/z+H)

Ejemplo # 166

Preparación de 1-metil-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 362,1571 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,78 min - masa encontrada: 363 (m/z+H)

Ejemplo # 167

Preparación de 2-metil-2-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)propanonitrilo

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-(4-aminofenil)-2-metilpropanonitrilo (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en

MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1371 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,12 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 168

Preparación de 5-(4-metoxifenil)-N-(4-tiomorfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-tiomorfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 418,1899 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,57 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 169

Preparación de 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1,1-dióxido de 4-(4-aminofenil)tiomorfolina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 450,1787 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,23 min - masa encontrada: 451 (m/z+H)

Ejemplo # 170

Preparación de 1-(4-(4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 443,2443 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,21 min - masa encontrada: 444 (m/z+H)

Ejemplo # 171

Preparación de 6-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 388,1483 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,26 min - masa encontrada: 389 (m/z+H)

Ejemplo # 172

Preparación de N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó

sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 457,3090 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,13 min - masa encontrada: 458 (m/z+H)

Ejemplo # 173

Preparación de 2,2-dimetil-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 394,1286 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,18 min - masa encontrada: 395 (m/z+H)

Ejemplo # 174

Preparación de ácido 2-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético

Éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 459,2388 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,04 min - masa encontrada: 460 (m/z+H)

Ejemplo # 175

Preparación de ácido 5-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofeno-3-carboxílico

Éster metílico del ácido 5-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofeno-3-carboxílico (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El

residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 435,1774 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,19 min - masa encontrada: 436 (m/z+H)

Ejemplo # 176

Preparación de ácido 2-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético

Éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La

mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 443,2444 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,06 min - masa encontrada: 444 (m/z+H)

Ejemplo # 177

Preparación de ácido 6-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico

Éster metílico del ácido 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,2179 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 2,70 min - masa encontrada: 431 (m/z+H)

Ejemplo # 178

Preparación de N-(4-(pentafluorosulfanil)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y pentafluoruro de 4-aminofenilazufre (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 419,0376 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 3,40 min - masa encontrada: 420 (m/z+H)

Ejemplo # 179

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,1821 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 2,67 min - masa encontrada: 393 (m/z+H)

Ejemplo # 180

Preparación de 5-(3-(((4-metilbencil)amino)metil)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencil)-1-(p-tolil)metanamina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 518,3447 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,20 min - masa encontrada: 519 (m/z+H)

Ejemplo # 181

Preparación de 5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

3-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 486,3410 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,21 min - masa encontrada: 487 (m/z+H)

Ejemplo # 182

Preparación de 3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 464,2094 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 0,46 min - masa encontrada: 465 (m/z+H)

Ejemplo # 183

Preparación de 3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 426,1346 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,91 min - masa encontrada: 427 (m/z+H)

Ejemplo # 184

Preparación de 1-(4-(4-((5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 420,1760 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,66 min - masa encontrada: 421 (m/z+H)

Ejemplo # 185

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 354,1073 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,93 min - masa encontrada: 355 (m/z+H)

Ejemplo # 186

Preparación de 7-((5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 363,1049 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,30 min - masa encontrada: 364 (m/z+H)

Ejemplo # 187

Preparación de N-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida

N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 478,2289 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,27 min - masa encontrada: 479 (m/z+H)

Ejemplo # 188

Preparación de N-(3-(7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida

N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida (0,16 mmol) y 4-(piperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 464,2094 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 2,90 min - masa encontrada: 465 (m/z+H)

Ejemplo # 189

Preparación de N-(3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida

N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 440,1541 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,06 min - masa encontrada: 441 (m/z+H)

Ejemplo # 190

Preparación de N-(3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida

N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 449,1518 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,65 min - masa encontrada: 450 (m/z+H)

Ejemplo # 191

Preparación de N-(3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida

N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 506,2228 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,75 min - masa encontrada: 507 (m/z+H)

Ejemplo # 192

Preparación de 1-(4-(4-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 481,2401 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,34 min - masa encontrada: 482 (m/z+H)

Ejemplo # 193

Preparación de 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 415,1714 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,49 min - masa encontrada: 416 (m/z+H)

Ejemplo # 194

Preparación de ácido 3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1501 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,04 min - masa encontrada: 392 (m/z+H)

Ejemplo # 195

Preparación de ácido 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 400,1478 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,02 min - masa encontrada: 401 (m/z+H)

Ejemplo # 196

Preparación de 7-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 424,1690 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,97 min - masa encontrada: 425 (m/z+H)

Ejemplo # 197

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,1821 g/mol

HPLC-MS: método analítico CP

tr: 2,13 min - masa encontrada: 393 (m/z+H)

Ejemplo # 198

Preparación de 1-(4-(4-((5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 420,1760 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,32 min - masa encontrada: 421 (m/z+H)

Ejemplo # 199

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C.

La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 354,1073 g/mol
HPLC-MS: método analítico L
tr: 3,47 min - masa encontrada: 355 (m/z+H)

Ejemplo # 200

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 376,2050 g/mol
HPLC-MS: método analítico CP
tr: 2,18 min - masa encontrada: 377 (m/z+H)

Ejemplo # 201

Preparación de 1-(4-(4-((5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla

de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,1989 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,01 min - masa encontrada: 405 (m/z+H)

Ejemplo # 202

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,1302 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,13 min - masa encontrada: 339 (m/z+H)

Ejemplo # 203

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 376,2050 g/mol

HPLC-MS: método analítico CP

tr: 2,23 min - masa encontrada: 377 (m/z+H)

Ejemplo # 204

Preparación de 1-(4-(4-((5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,1989 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,59 min - masa encontrada: 405 (m/z+H)

Ejemplo # 205

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 338,1302 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,88 min - masa encontrada: 339 (m/z+H)

Ejemplo # 206

Preparación de 7-((5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 363,1049 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,42 min - masa encontrada: 364 (m/z+H)

Ejemplo # 207

Preparación de 7-((5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1278 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,47 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 208

Preparación de 7-((5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción

se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1278 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,68 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 209

Preparación de N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(1-metilpiperidin-4-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 390,1961 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,22 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 210

Preparación de 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 414,1673 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,53 min - masa encontrada: 415 (m/z+H)

Ejemplo # 211

Preparación de 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,1422 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,50 min - masa encontrada: 417 (m/z+H)

Ejemplo # 212

Preparación de ácido 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,1227 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,69 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

Ejemplo # 213

Preparación de 4-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 443,2443 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,54 min - masa encontrada: 444 (m/z+H)

Ejemplo # 214

Preparación de 4-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se

purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 405,1697 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,81 min - masa encontrada: 406 (m/z+H)

Ejemplo # 215

Preparación de 4-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 414,1673 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,54 min - masa encontrada: 415 (m/z+H)

Ejemplo # 216

Preparación de 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 6-amino-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se

suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 432,1193 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,81 min - masa encontrada: 433 (m/z+H)

Ejemplo # 217

Preparación de 3-(7-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 8-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 428,1868 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,65 min - masa encontrada: 429 (m/z+H)

Ejemplo # 218

Preparación de ácido 3-(7-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 8-amino-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 414,1673 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,04 min - masa encontrada: 415 (m/z+H)

Ejemplo # 219

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 473,1128 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 7,77 min - masa encontrada: 474 (m/z+H)

Ejemplo # 220

Preparación de 5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 498,1500 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 7,74 min - masa encontrada: 499 (m/z+H)

Ejemplo # 221

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 511,1876 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,24 min - masa encontrada: 512 (m/z+H)

Ejemplo # 222

Preparación de 7-((5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 482,1105 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 7,25 min - masa encontrada: 483 (m/z+H)

Ejemplo # 223

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 393,1528 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,18 min - masa encontrada: 394 (m/z+H)

Ejemplo # 224

Preparación de 5-(3-(metiltio)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de

reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 418,1899 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,11 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 225

Preparación de N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 431,2275 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,80 min - masa encontrada: 432 (m/z+H)

Ejemplo # 226

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16

mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 431,1394 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,35 min - masa encontrada: 432 (m/z+H)

Ejemplo # 227

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 456,1765 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,31 min - masa encontrada: 457 (m/z+H)

Ejemplo # 228

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 415,1450 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,30 min - masa encontrada: 416 (m/z+H)

Ejemplo # 229

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 440,1821 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,28 min - masa encontrada: 441 (m/z+H)

Ejemplo # 230

Preparación de 5-(3-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 381,1201 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,23 min - masa encontrada: 382 (m/z+H)

Ejemplo # 231

Preparación de 5-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de

reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 406,1572 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 3,20 min - masa encontrada: 407 (m/z+H)

Ejemplo # 232

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 365,1497 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,64 min - masa encontrada: 366 (m/z+H)

Ejemplo # 233

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en

un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 390,1868 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,59 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 234

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 365,1497 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 3,01 min - masa encontrada: 366 (m/z+H)

Ejemplo # 235

Preparación de 5-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 390,1868 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,97 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 236

Preparación de 7-((5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 402,1505 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,89 min - masa encontrada: 403 (m/z+H)

Ejemplo # 237

Preparación de 3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 492,2033 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,83 min - masa encontrada: 493 (m/z+H)

Ejemplo # 238

Preparación de 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA

(3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 435,1323 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,91 min - masa encontrada: 436 (m/z+H)

Ejemplo # 239

Preparación de 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 451,1718 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,03 min - masa encontrada: 452 (m/z+H)

Ejemplo # 240

Preparación de 3-(7-((3-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida (0,16 mmol) y 3-metoxi-4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en

MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 481,1856 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,99 min - masa encontrada: 482 (m/z+H)

Ejemplo # 241

Preparación de ácido 4-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 429,2249 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,12 min - masa encontrada: 430 (m/z+H)

Ejemplo # 242

Preparación de 4-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,2067 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,83 min - masa encontrada: 431 (m/z+H)

Ejemplo # 243

Preparación de ácido 4-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó

sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 416,1872 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,07 min - masa encontrada: 417 (m/z+H)

Ejemplo # 244

Preparación de ácido 4-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico

Éster metílico del ácido 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. Para la saponificación, el residuo se disolvió en metanol. Se añadió disolución de NaOH acuosa 2M, para asegurar condiciones básicas. La mezcla se irradió en un reactor de microondas durante 10 min a 120°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 391,1501 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,14 min - masa encontrada: 392 (m/z+H)

Ejemplo # 245

Preparación de N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 347,1105 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,80 min - masa encontrada: 348 (m/z+H)

Ejemplo # 246

Preparación de 1-(4-(4-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas

(2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 491,2103 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,09 min - masa encontrada: 492 (m/z+H)

Ejemplo # 247

Preparación de 5-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 412,2036 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,88 min - masa encontrada: 413 (m/z+H)

Ejemplo # 248

Preparación de 5-(1H-indazol-6-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de micropondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 425,2411 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,53 min - masa encontrada: 426 (m/z+H)

Ejemplo # 249

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 425,1416 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,38 min - masa encontrada: 426 (m/z+H)

Ejemplo # 250

Preparación de 7-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 434,1393 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,04 min - masa encontrada: 435 (m/z+H)

Ejemplo # 251

Preparación de 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla

de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 450,1787 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,35 min - masa encontrada: 451 (m/z+H)

Ejemplo # 252

Preparación de N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 419,1378 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,21 min - masa encontrada: 420 (m/z+H)

Ejemplo # 253

Preparación de N,5-bis(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en

MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 443,0937 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,29 min - masa encontrada: 444 (m/z+H)

Ejemplo # 254

Preparación de N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 371,0664 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,43 min - masa encontrada: 372 (m/z+H)

Ejemplo # 255

Preparación de 2-((3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)sulfonil)etan-1-ol

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-((3-aminofenil)sulfonil)etan-1-ol (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 401,0803 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,12 min - masa encontrada: 402 (m/z+H)

Ejemplo # 256

Preparación de 1-(4-(4-((5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 453,2351 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,32 min - masa encontrada: 454 (m/z+H)

Ejemplo # 257

Preparación de 7-((5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 396,1640 g/mol

HPLC-MS: método analítico CP

tr: 2,46 min - masa encontrada: 397 (m/z+H)

Ejemplo # 258

Preparación de N-(4-morfolinofenil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 412,2036 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,40 min - masa encontrada: 413 (m/z+H)

Ejemplo # 259

Preparación de N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 381,1626 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,20 min - masa encontrada: 382 (m/z+H)

Ejemplo # 260

Preparación de N,N-dimetil-4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 400,0984 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,90 min - masa encontrada: 401 (m/z+H)

Ejemplo # 261

Preparación de N-ciclopropil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-amino-N-ciclopropilbencenosulfonamida (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 412,0979 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,74 min - masa encontrada: 413 (m/z+H)

Ejemplo # 262

Preparación de N-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1031 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,78 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 263

Preparación de N-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin

purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1031 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 5,10 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 264

Preparación de N,N-dimetil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-amino-N,N-dimetilbencenosulfonamida (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 400,0984 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,93 min - masa encontrada: 401 (m/z+H)

Ejemplo # 265

Preparación de N-metil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-amino-N-

metilbencenosulfonamida (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 386,0789 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,68 min - masa encontrada: 387 (m/z+H)

Ejemplo # 266

Preparación de N-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(morfolinosulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 442,1118 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,87 min - masa encontrada: 443 (m/z+H)

Ejemplo # 267

Preparación de 5-(tiofen-2-il)-N-(3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-((trifluorometil)sulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 425,0301 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 3,37 min - masa encontrada: 426 (m/z+H)

Ejemplo # 268

Preparación de N-(3-(metilsulfinil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfinil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 355,0720 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,51 min - masa encontrada: 356 (m/z+H)

Ejemplo # 269

Preparación de 7-((5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona

7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 396,1640 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,76 min - masa encontrada: 397 (m/z+H)

Ejemplo # 270

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un

reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 365,1497 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,88 min - masa encontrada: 366 (m/z+H)

Ejemplo # 271

Preparación de 5-(4-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 390,1868 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,83 min - masa encontrada: 391 (m/z+H)

Ejemplo # 272

Preparación de 5-(3,4-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina

(0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 383,1376 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 3,15 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 273

Preparación de 5-(3,4-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 408,1747 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 3,13 min - masa encontrada: 409 (m/z+H)

Ejemplo # 274

Preparación de 5-(3,5-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 383,1376 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 3,24 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 275

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-metilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 403,2245 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,84 min - masa encontrada: 404 (m/z+H)

Ejemplo # 276

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(metilsulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 383,1018 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,63 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 277

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-(metilsulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3

ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 383,1018 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,89 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 278

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 486,3146 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,00 min - masa encontrada: 487 (m/z+H)

Ejemplo # 279

Preparación de N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-

ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 429,2434 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,03 min - masa encontrada: 430 (m/z+H)

Ejemplo # 280

Preparación de N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 387,1664 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,93 min - masa encontrada: 388 (m/z+H)

Ejemplo # 281

Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 383,1377 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,71 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 282

Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 408,1747 g/mol
HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,71 min - masa encontrada: 409 (m/z+H)

Ejemplo # 283

Preparación de N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 447,2313 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,07 min - masa encontrada: 448 (m/z+H)

Ejemplo # 284

Preparación de 5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se

disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 504,3025 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 1,97 min - masa encontrada: 505 (m/z+H)

Ejemplo # 285

Preparación de 5-(2,4-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 383,1376 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,83 min - masa encontrada: 384 (m/z+H)

Ejemplo # 286

Preparación de 5-(2,4-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano

(4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 408,1747 g/mol
HPLC-MS: método analítico A
tr: 2,79 min - masa encontrada: 409 (m/z+H)

Ejemplo # 287

Preparación de 6-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 7-amino-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.
masa exacta: 427,1598 g/mol
HPLC-MS: método analítico D
tr: 4,82 min - masa encontrada: 428 (m/z+H)

Ejemplo # 288

Preparación de 6-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 443,1992 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 4,96 min - masa encontrada: 444 (m/z+H)

Ejemplo # 289

Preparación de 6-(7-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 412,1584 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 3,81 min - masa encontrada: 413 (m/z+H)

Ejemplo # 290

Preparación de N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 474,2791 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,08 min - masa encontrada: 475 (m/z+H)

Ejemplo # 291

Preparación de N-(2-(metilsulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-(metilsulfonil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se

añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 371,0663 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,94 min - masa encontrada: 372 (m/z+H)

Ejemplo # 292

Preparación de N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-((dimetilamino)metil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 350,1576 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,33 min - masa encontrada: 351 (m/z+H)

Ejemplo # 293

Preparación de N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 417,2081 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,40 min - masa encontrada: 418 (m/z+H)

Ejemplo # 294

Preparación de morfolino(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(morfolino)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 406,1454 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,29 min - masa encontrada: 407 (m/z+H)

Ejemplo # 295

Preparación de N-(4-(morfolinometil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-Amino-fenil)-morfolin-4-il-metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se disolvió en THF (seco) Se añadió polvo de LiAlH4 (exceso, 2 por 2 eq), hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH4), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH4), agua (3 ml por gramo de LiAlH4). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 392,1710 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,20 min - masa encontrada: 393 (m/z+H)

Ejemplo # 296

Preparación de N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-fluoro-4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 396,1393 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,90 min - masa encontrada: 397 (m/z+H)

Ejemplo # 297

Preparación de (4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y (4-aminofenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla

de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 502,2731 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,25 min - masa encontrada: 503 (m/z+H)

Ejemplo # 298

Preparación de 6-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 484,2308 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,22 min - masa encontrada: 485 (m/z+H)

Ejemplo # 299

Preparación de 6-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se

suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 418,1621 g/mol

HPLC-MS: método analítico A

tr: 2,41 min - masa encontrada: 419 (m/z+H)

Ejemplo # 300

Preparación de 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 3,4-dimetoxianilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. La mezcla de reacción se disolvió en THF (seco) Se añadió polvo de LiAlH4 (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH4), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH4), agua (3 ml por gramo de LiAlH4). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y

se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 404,1877 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,84 min - masa encontrada: 405 (m/z+H)

Ejemplo # 301

Preparación de 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. La mezcla de reacción se disolvió en THF (seco) Se añadió polvo de LiAlH4 (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH4), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH4), agua (3 ml por gramo de LiAlH4). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 429,2248 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,81 min - masa encontrada: 430 (m/z+H)

Ejemplo # 302

Preparación de 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (0,16 mmol) y 2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. La mezcla de reacción se disolvió en THF (seco) Se añadió polvo de LiAlH4 (exceso, 2 por 2 eq) hasta que se observa la terminación de la reacción (mediante LCMS). La reacción se paralizó con agua (1 ml por gramo de LiAlH4), después NaOH (aprox. 15% ac., 1 ml por gramo de LiAlH4), agua (3 ml por gramo de LiAlH4). La mezcla se filtró, se lavó con THF, MeOH, MeCN (aprox. 10 ml cada uno). El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 398,1840 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,09 min - masa encontrada: 399 (m/z+H)

Ejemplo # 303

Preparación de N-(2-metilisoindolin-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-metilisoindolin-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en

dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 348,1375 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 3,03 min - masa encontrada: 349 (m/z+H)

Ejemplo # 304

Preparación de N-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 1,3-dihidroisobenzofuran-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 335,0999 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 4,61 min - masa encontrada: 336 (m/z+H)

Ejemplo # 305

Preparación de N-(3-(terc-butil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-(terc-butil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 349,1646 g/mol

HPLC-MS: método analítico L

tr: 5,75 min - masa encontrada: 350 (m/z+H)

Ejemplo # 306

Preparación de 3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 1-(4-(4-aminofenil)piperazin-1-il)etan-1-ona (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se

concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 471,2382 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,83 min - masa encontrada: 482 (m/z+H)

Ejemplo # 307

Preparación de 3-(7-((1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 1H-indazol-6-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 385,1464 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 5,91 min - masa encontrada: 386 (m/z+H)

Ejemplo # 308

Preparación de 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo

3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo (0,16 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se

irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 430,2067 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 6,26 min - masa encontrada: 431 (m/z+H)

Ejemplo # 309

Preparación de 5-(3-aminofenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-5-(3-nitro-fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. La mezcla de reacción se disolvió en metanol (3 ml). Se añadió Pd/C (20 mg), y la reacción se agitó toda la noche en N2 a temperatura ambiente. Tras la filtración con celita, la mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 359,2176 g/mol

HPLC-MS: método analítico D

tr: 0,63 min - masa encontrada: 360 (m/z+H)

Ejemplo # 310

Preparación de 5-(2-fluorofenil)-N-(2-metilisoindolin-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 2-metilisoindolin-5-amina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 360,1729 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,00 min - masa encontrada: 409 (m/z+H)

Ejemplo # 311

Preparación de N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 4-((dimetilamino)metil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de

microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 362,1930 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,17 min - masa encontrada: 361 (m/z+H)

Ejemplo # 312

Preparación de N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina

7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina (0,16 mmol) y 3-((dimetilamino)metil)anilina (0,3 mmol 2 eq.,) se suspendieron en MeOH (seco, 3 ml) en un vial de microondas (2-5 ml), se añadió HCl en dioxano (4M, 3 gotas). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se evaporó y se usó sin purificación adicional. El residuo se disolvió en TFA (3 ml). La mezcla de reacción se irradió en un reactor de microondas durante 5 min a 140°C. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC semipreparativa-MS, y se liofilizó en agua/t-BuOH 4/1.

masa exacta: 362,1930 g/mol

HPLC-MS: método analítico C

tr: 2,18 min - masa encontrada: 363 (m/z+H)

DATOS BIOLÓGICOS

Actividades de SYK:

Ki menor que 10 nM:

Ejemplo #1; Ejemplo #2; Ejemplo #4; Ejemplo #5; Ejemplo #6; Ejemplo #7; Ejemplo #10; Ejemplo #11; Ejemplo #16; Ejemplo #20; Ejemplo #23; Ejemplo #25; Ejemplo #30;

Ejemplo #31; Ejemplo #33; Ejemplo #34; Ejemplo #35; Ejemplo #36; Ejemplo #46; Ejemplo #54; Ejemplo #58; Ejemplo #59; Ejemplo #60; Ejemplo #61; Ejemplo #62; Ejemplo #63; Ejemplo #64; Ejemplo #66; Ejemplo #67; Ejemplo #68; Ejemplo #69; Ejemplo #70; Ejemplo #71; Ejemplo #72; Ejemplo #73; Ejemplo #74; Ejemplo #75; Ejemplo #76; Ejemplo #78; Ejemplo #79; Ejemplo #82; Ejemplo #84; Ejemplo #87; Ejemplo #91; Ejemplo #95; Ejemplo #98; Ejemplo #99; Ejemplo #117; Ejemplo #118; Ejemplo #119; Ejemplo #128; Ejemplo #131; Ejemplo #132; Ejemplo #134; Ejemplo #137; Ejemplo #138; Ejemplo #143; Ejemplo #144; Ejemplo #149; Ejemplo #151; Ejemplo #160; Ejemplo #161; Ejemplo #162; Ejemplo #163; Ejemplo #164; Ejemplo #169; Ejemplo #170; Ejemplo #172; Ejemplo #175; Ejemplo #179; Ejemplo #182; Ejemplo #183; Ejemplo #184; Ejemplo #186; Ejemplo #187; Ejemplo #188; Ejemplo #189; Ejemplo #190; Ejemplo #191; Ejemplo #192; Ejemplo #193; Ejemplo #194; Ejemplo #195; Ejemplo #196; Ejemplo #197; Ejemplo #198; Ejemplo #200; Ejemplo #201; Ejemplo #203; Ejemplo #204; Ejemplo #205; Ejemplo #206; Ejemplo #207; Ejemplo #208; Ejemplo #213; Ejemplo #225; Ejemplo #232; Ejemplo #233; Ejemplo #234; Ejemplo #235; Ejemplo #237; Ejemplo #238; Ejemplo #239; Ejemplo #240; Ejemplo #241; Ejemplo #243; Ejemplo #244; Ejemplo #245; Ejemplo #246; Ejemplo #247; Ejemplo #248; Ejemplo #251; Ejemplo #256; Ejemplo #257; Ejemplo #269; Ejemplo #275; Ejemplo #278; Ejemplo #280; Ejemplo #281; Ejemplo #285; Ejemplo #290; Ejemplo #293; Ejemplo #295; Ejemplo #296; Ejemplo #297; Ejemplo #298; Ejemplo #300; Ejemplo #302; Ejemplo #303; Ejemplo #304;

Ki entre 10 nM y 100 nM:

Ejemplo #3; Ejemplo #8; Ejemplo #9; Ejemplo #12; Ejemplo #14; Ejemplo #17; Ejemplo #18; Ejemplo #19; Ejemplo #22; Ejemplo #24; Ejemplo #26; Ejemplo #27; Ejemplo #28;

Ejemplo #29; Ejemplo #32; Ejemplo #37; Ejemplo #38; Ejemplo #40; Ejemplo #47; Ejemplo #50; Ejemplo #51; Ejemplo #52; Ejemplo #53; Ejemplo #57; Ejemplo #65; Ejemplo #77; Ejemplo #80; Ejemplo #81; Ejemplo #83; Ejemplo #85; Ejemplo #86; Ejemplo #89; Ejemplo #90; Ejemplo #92; Ejemplo #93; Ejemplo #94; Ejemplo #96; Ejemplo #97; Ejemplo #100; Ejemplo #101; Ejemplo #102; Ejemplo #103; Ejemplo #104; Ejemplo #105; Ejemplo #106; Ejemplo #107; Ejemplo #108; Ejemplo #109; Ejemplo #110; Ejemplo #111; Ejemplo #112; Ejemplo #114; Ejemplo #116; Exampel #120; Ejemplo #122; Ejemplo #123; Ejemplo #124; Ejemplo #125; Ejemplo #126; Ejemplo #127; Ejemplo #129; Ejemplo #135; Ejemplo #136; Ejemplo #139; Ejemplo #140; Ejemplo #141; Ejemplo #142; Ejemplo #145; Ejemplo #146; Ejemplo #147; Ejemplo #152; Ejemplo #156; Ejemplo #157; Ejemplo #158; Ejemplo #159; Ejemplo #165; Ejemplo #166; Ejemplo #167; Ejemplo #168; Ejemplo #171; Ejemplo #173; Ejemplo #176; Ejemplo #177; Ejemplo #180; Ejemplo #181; Ejemplo #185; Ejemplo #199; Ejemplo #202; Ejemplo #209; Ejemplo #210; Ejemplo #211; Ejemplo #212; Ejemplo #216; Ejemplo #218; Ejemplo #220; Ejemplo #221; Ejemplo #223; Ejemplo #226; Ejemplo #227; Ejemplo #228; Ejemplo #229; Ejemplo #230; Ejemplo #231; Ejemplo #236; Ejemplo #242; Ejemplo #249; Ejemplo #252; Ejemplo #253; Ejemplo #254; Ejemplo #258; Ejemplo #260; Ejemplo #268; Ejemplo #270; Ejemplo #271; Ejemplo #273; Ejemplo #276; Ejemplo #279; Ejemplo #282; Ejemplo #283; Ejemplo #284; Ejemplo #286; Ejemplo #287; Ejemplo #288; Ejemplo #289; Ejemplo #291; Ejemplo #294; Ejemplo #299; Ejemplo #301; Ejemplo #306; Ejemplo #309; Ejemplo #310; Ejemplo #311;

Ki entre 100 nM y 1000 nM:

Ejemplo #13; Ejemplo #21; Ejemplo #39; Ejemplo #45; Ejemplo #48; Ejemplo #55; Ejemplo #56; Ejemplo #88; Ejemplo #113; Ejemplo #115; Ejemplo #121; Ejemplo #130; Ejemplo

#133; Ejemplo #148; Ejemplo #150; Ejemplo #153; Ejemplo #174; Ejemplo #178; Ejemplo #215; Ejemplo #217; Ejemplo #219; Ejemplo #222; Ejemplo #224; Ejemplo #255; Ejemplo #259; Ejemplo #262; Ejemplo #263; Ejemplo #264; Ejemplo #265; Ejemplo #266; Ejemplo #267; Ejemplo #272; Ejemplo #274; Ejemplo #277; Ejemplo #292; Ejemplo #305; Ejemplo #307; Ejemplo #312;

Actividades de LRRK2:

IC50 menor que 10 nM:

Ejemplo #36; Ejemplo #82; Ejemplo #135; Ejemplo #144; Ejemplo #247; Ejemplo #269;

IC50 entre 10 nM y 100 nM:

Ejemplo #23; Ejemplo #26; Ejemplo #37; Ejemplo #46; Ejemplo #59; Ejemplo #62; Ejemplo #64; Ejemplo #69; Ejemplo #70; Ejemplo #71; Ejemplo #72; Ejemplo #73; Ejemplo #75; Ejemplo #76; Ejemplo #77; Ejemplo #79; Ejemplo #84; Ejemplo #87; Ejemplo #89; Ejemplo #91; Ejemplo #95; Ejemplo #117; Ejemplo #118; Ejemplo #136; Ejemplo #137; Ejemplo #139; Ejemplo #143; Ejemplo #145; Ejemplo #147; Ejemplo #158; Ejemplo #161; Ejemplo #164; Ejemplo #166; Ejemplo #182; Ejemplo #183; Ejemplo #184; Ejemplo #185; Ejemplo #190; Ejemplo #195; Ejemplo #199; Ejemplo #206; Ejemplo #235; Ejemplo #238; Ejemplo #280; Ejemplo #297;

IC50 entre 100 nM y 1000 nM:

Ejemplo #1; Ejemplo #2; Ejemplo #4; Ejemplo #5; Ejemplo #6; Ejemplo #7; Ejemplo #9; Ejemplo #10; Ejemplo #14; Ejemplo #16; Ejemplo #17; Ejemplo #18; Ejemplo #20; Ejemplo #21; Ejemplo #22; Ejemplo #24; Ejemplo #25; Ejemplo #27; Ejemplo #28; Ejemplo #32; Ejemplo #33; Ejemplo #34; Ejemplo #35; Ejemplo #40; Ejemplo #41; Ejemplo #47; Ejemplo #48; Ejemplo #50; Ejemplo #51; Ejemplo #58; Ejemplo #60; Ejemplo #61; Ejemplo #63; Ejemplo #65; Ejemplo #66; Ejemplo

#67; Ejemplo #68; Ejemplo #74; Ejemplo #78; Ejemplo #80; Ejemplo #81; Ejemplo #83; Ejemplo #85; Ejemplo #86; Ejemplo #88; Ejemplo #93; Ejemplo #96; Ejemplo #97; Ejemplo #99; Ejemplo #101; Ejemplo #108; Ejemplo #109; Ejemplo #110; Ejemplo #111; Ejemplo #114; Ejemplo #119; Ejemplo #120; Ejemplo #126; Ejemplo #127; Ejemplo #131; Ejemplo #132; Ejemplo #134; Ejemplo #138; Ejemplo #140; Ejemplo #142; Ejemplo #146; Ejemplo #156; Ejemplo #157; Ejemplo #159; Ejemplo #162; Ejemplo #163; Ejemplo #169; Ejemplo #170; Ejemplo #171; Ejemplo #172; Ejemplo #173; Ejemplo #179; Ejemplo #186; Ejemplo #187; Ejemplo #188; Ejemplo #189; Ejemplo #191; Ejemplo #193; Ejemplo #194; Ejemplo #196; Ejemplo #197; Ejemplo #198; Ejemplo #200; Ejemplo #201; Ejemplo #202; Ejemplo #203; Ejemplo #204; Ejemplo #205; Ejemplo #207; Ejemplo #208; Ejemplo #209; Ejemplo #218; Ejemplo #225; Ejemplo #232; Ejemplo #233; Ejemplo #234; Ejemplo #237; Ejemplo #239; Ejemplo #240; Ejemplo #248; Ejemplo #251; Ejemplo #254; Ejemplo #257; Ejemplo #261; Ejemplo #265; Ejemplo #268; Ejemplo #271; Ejemplo #275; Ejemplo #278; Ejemplo #279; Ejemplo #281; Ejemplo #282; Ejemplo #283; Ejemplo #284; Ejemplo #290; Ejemplo #293; Ejemplo #294; Ejemplo #295; Ejemplo #296; Ejemplo #300; Ejemplo #301; Ejemplo #302; Ejemplo #303; Ejemplo #304; Ejemplo #310; Ejemplo #311;

Actividades de MYLK:

IC50 menor que 5000 nM:

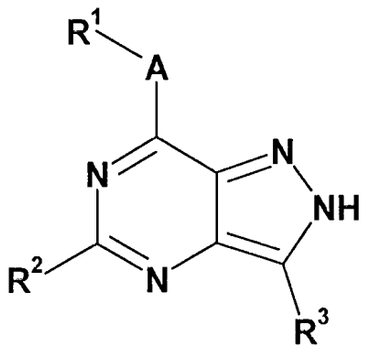
Ejemplo #5; Ejemplo #8; Ejemplo #20; Ejemplo #21; Ejemplo #34; Ejemplo #35; Ejemplo #45; Ejemplo #46; Ejemplo #57; Ejemplo #58; Ejemplo #62; Ejemplo #68; Ejemplo #70; Ejemplo #74; Ejemplo #83; Ejemplo #91; Ejemplo #95; Ejemplo #97; Ejemplo #99; Ejemplo #114; Ejemplo #117; Ejemplo #118; Ejemplo #120; Ejemplo #127; Ejemplo #131; Ejemplo #132;

Ejemplo #134; Ejemplo #138; Ejemplo #139; Ejemplo #143; Ejemplo #144; Ejemplo #147; Ejemplo #160; Ejemplo #161; Ejemplo #163; Ejemplo #172; Ejemplo #175; Ejemplo #179; Ejemplo #182; Ejemplo #187; Ejemplo #188; Ejemplo #189; Ejemplo #190; Ejemplo #191; Ejemplo #225; Ejemplo #238; Ejemplo #240; Ejemplo #241; Ejemplo #247; Ejemplo #248; Ejemplo #252; Ejemplo #254; Ejemplo #255; Ejemplo #268; Ejemplo #275; Ejemplo #276; Ejemplo #277; Ejemplo #279; Ejemplo #280; Ejemplo #284; Ejemplo #286; Ejemplo #288; Ejemplo #289; Ejemplo #290; Ejemplo #293; Ejemplo #294; Ejemplo #295;

La Figura 1 muestra la correlación de LAD2-SYK

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

A es NH, O, S, C=O, NR^4 o CR^5R^6;

R^1 es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R^2 es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo, en el que R^2 está preferiblemente unido al anillo pirimidínico de la fórmula (I) vía un enlace carbón-carbón;

R^3 es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, NO_2, N_3, OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R^4 es un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

R^5 es un átomo de hidrógeno, NO_2, N_3, OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo; y

R^6 es un átomo de hidrógeno, NO_2, N_3, OH, SH, NH_2 o un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo;

o una sal, éster, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable o una formulación farmacéuticamente aceptable de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que A es NH.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R^3 es H, F, Cl, CH_3, CF_3, NO_2, ciclopropilo, CN, N_3, OH, SH, OMe, SMe, NHMe, NMe_2 o NH_2.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^3 es un átomo de hidrógeno.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que A es NH y R^3 es H.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo fenilo o naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o

un grupo arilheterocicloalquilo, heteroarilcicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres anillos y 9 a 20 átomos anulares.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^1 es un grupo de fórmula X^1-L^1-Y^1 o un grupo de fórmula X^1-L^1-Y^1-L^2-Z^1 en las que

X^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 hetroátomos seleccionados de O, S y N;

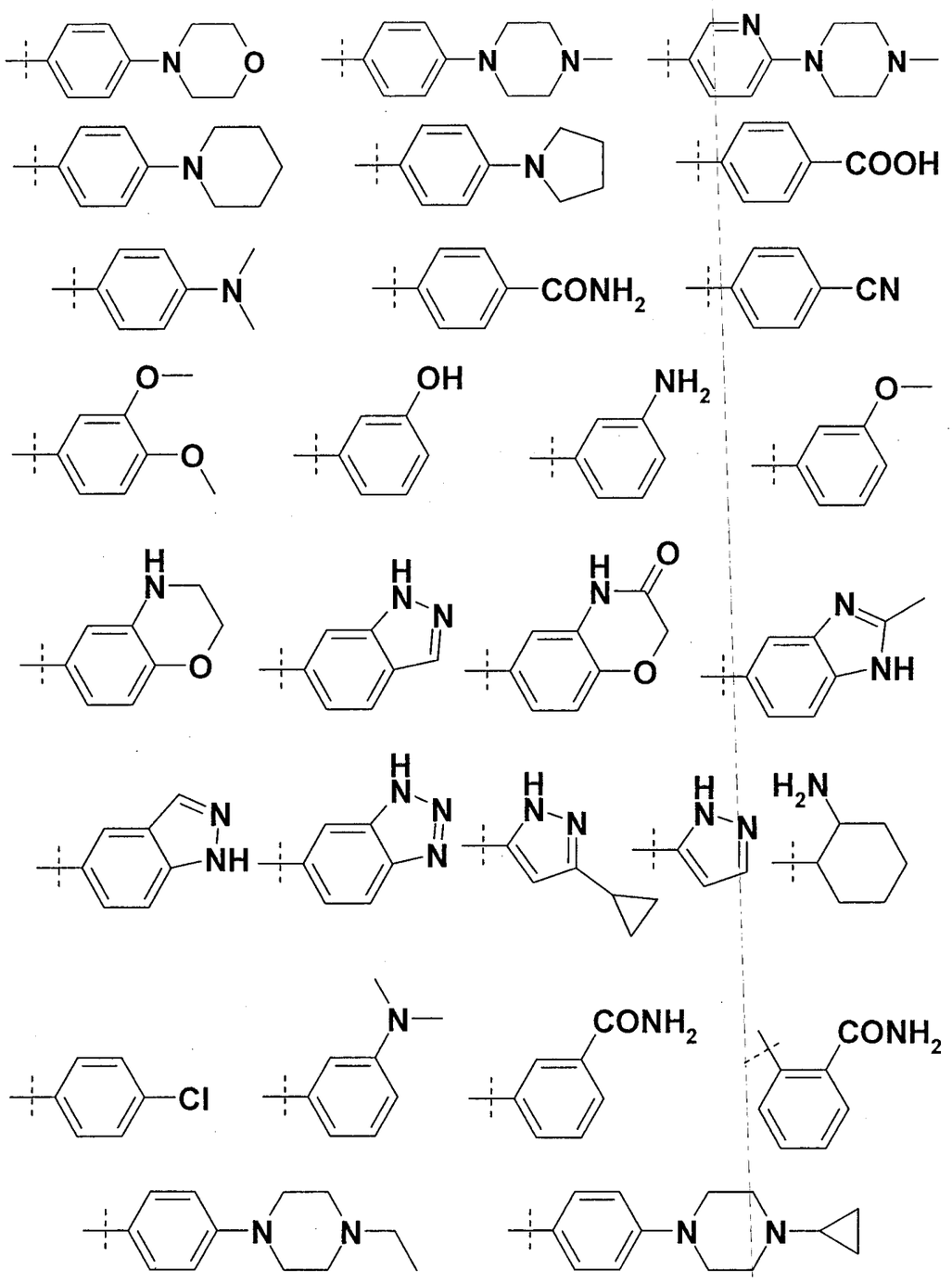
L^1 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o -NH-C(=O)-NH-;

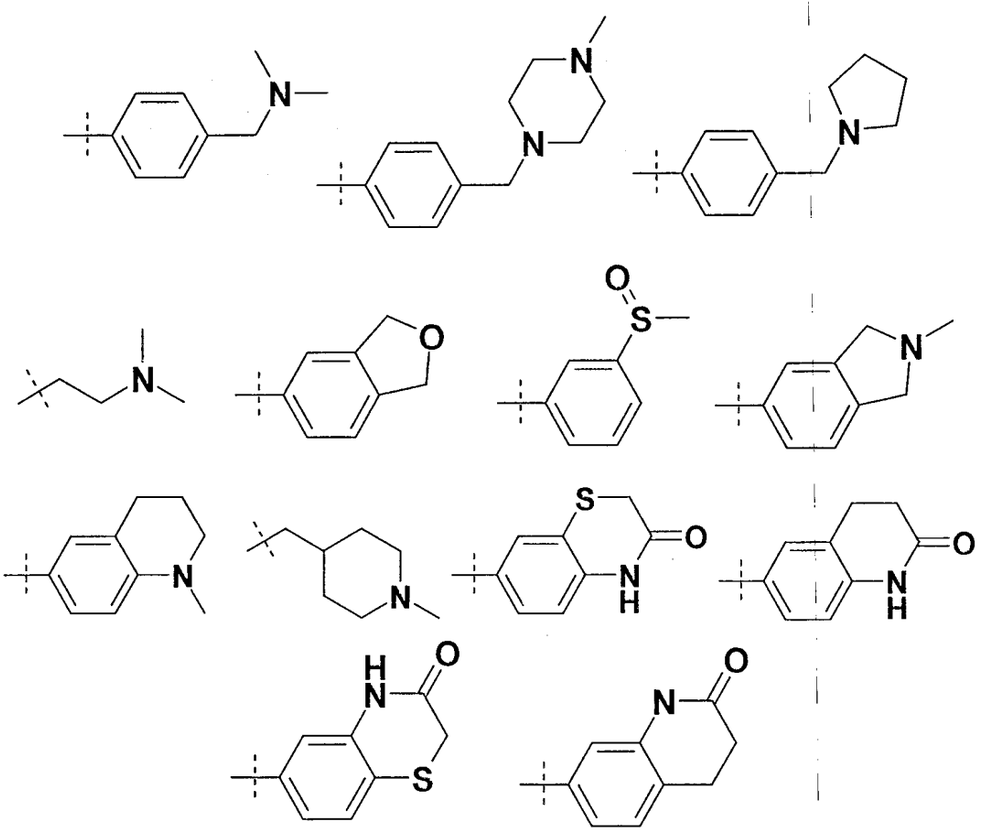
Y^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

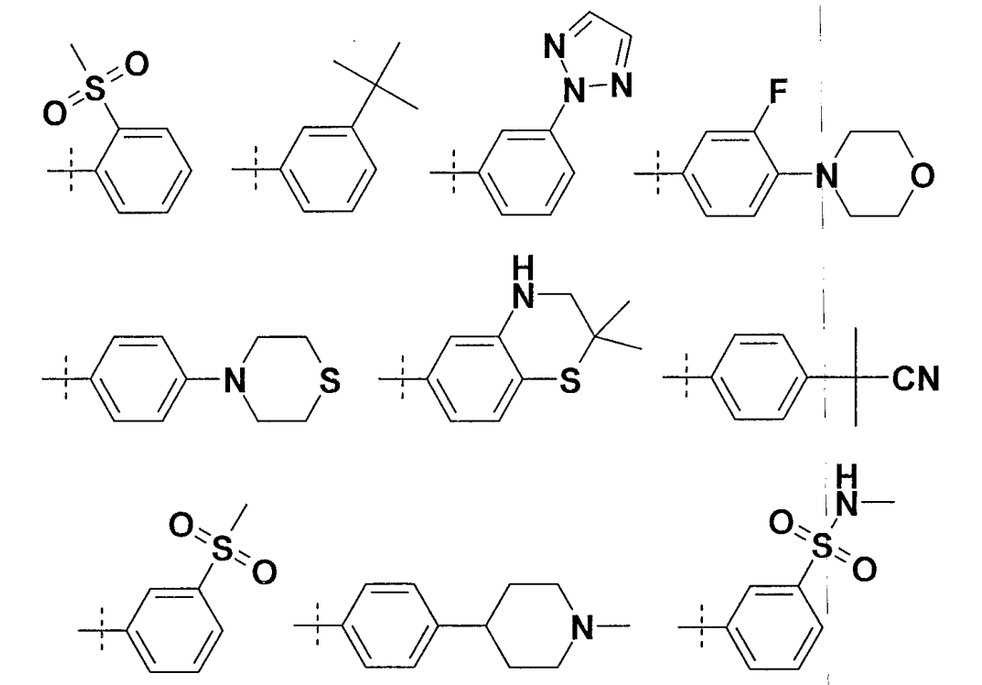
L^2 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, $-NH-SO_2-NH-$, $-CH_2-NH-CH_2-$, $-NH-SO_2-$, $-SO_2-NH-$ o -NH-C(=O)-NH-; y

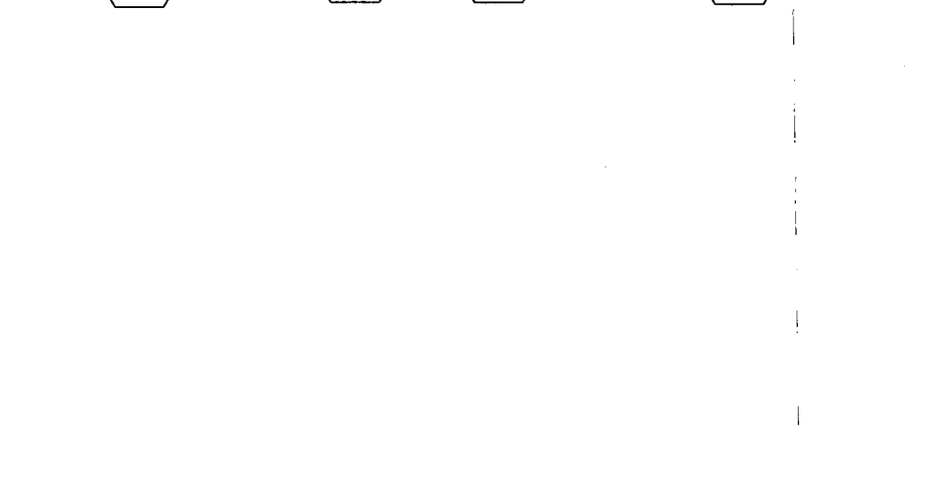
Z^1 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

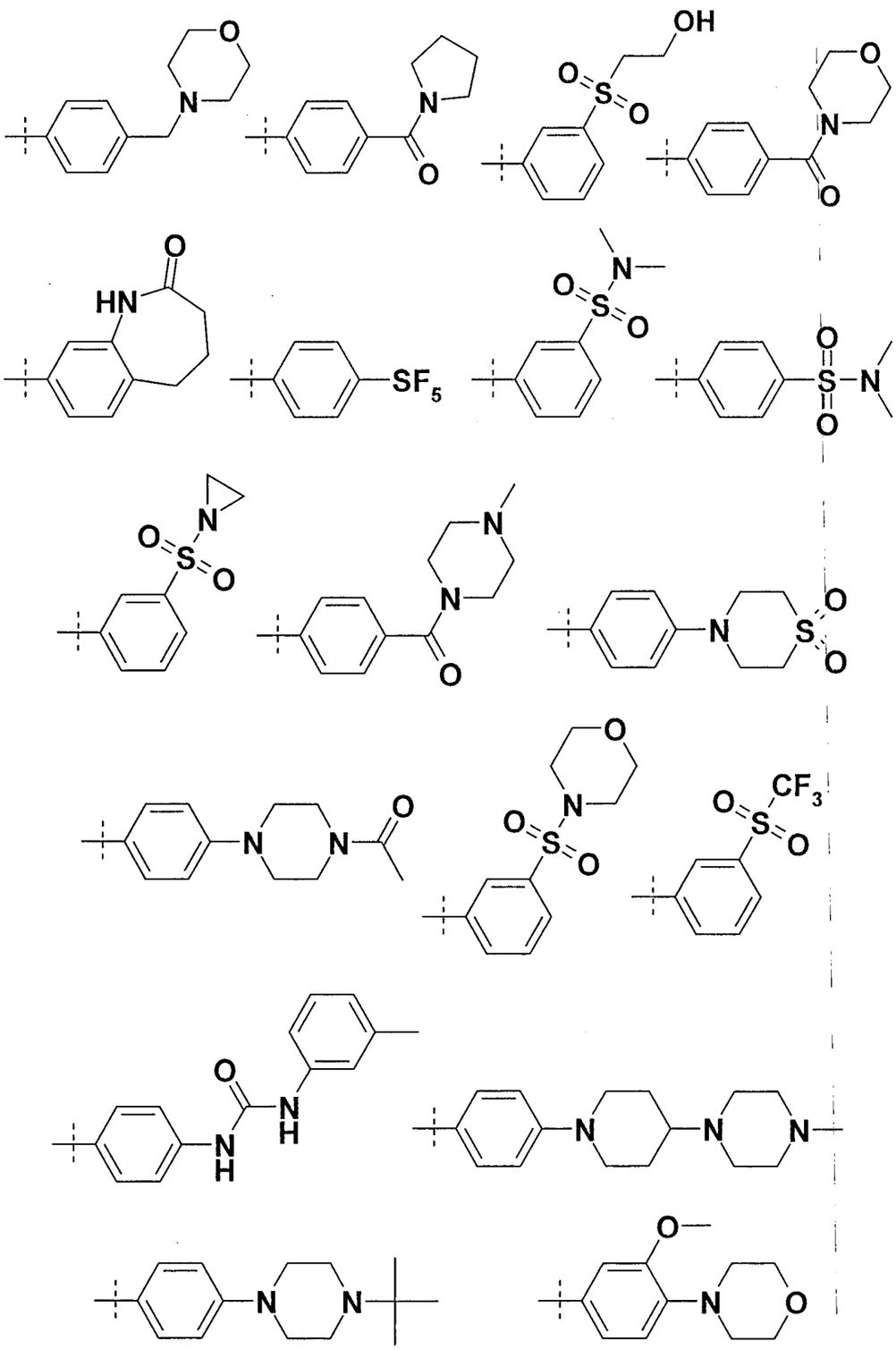
9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 5, en el que R^1 se selecciona de los siguientes grupos:



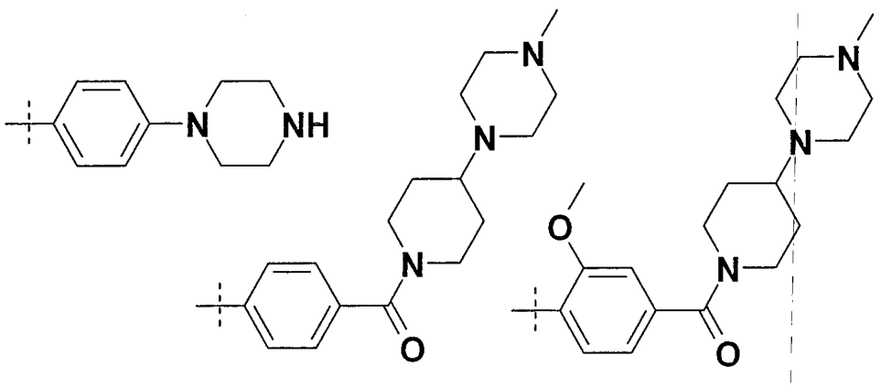








5



10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es un grupo arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, alquilcicloalquilo, heteroalquilcicloalquilo, aralquilo o heteroaralquilo opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo naftilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que tiene uno o dos anillos que contienen 5, 6, 7, 8, 9 ó 10 átomos anulares, o un grupo arilheterocicloalquilo o heteroarilheterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene dos o tres two anillos y 9 a 20 átomos anulares.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R^2 es un grupo de fórmula X^2-L^3-Y^2 o un grupo de fórmula X^2-L^3-Y^2-L^4-Z^2, en las que

X^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido o un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

L^3 es un enlace o un grupo de fórmula $-CH_2-$, -C(=O)-, -SO-, $-SO_2-$, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-,

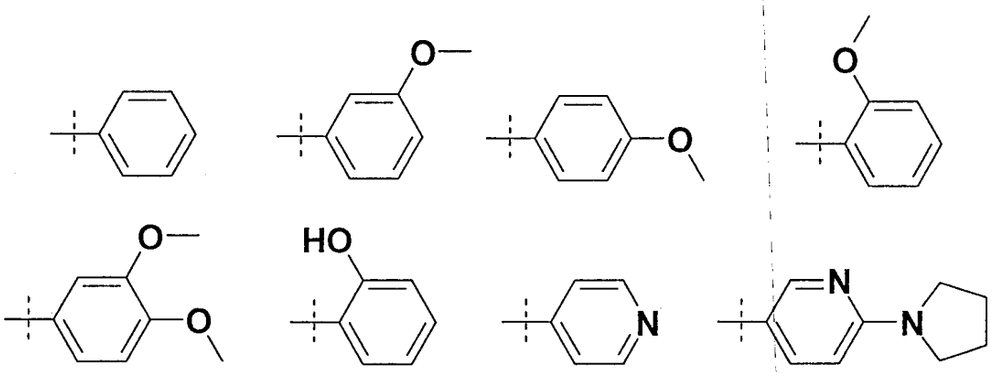
-NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, -NH-SO_2-NH-, -CH_2-NH-CH_2-, -NH-SO_2-, -SO_2-NH- o -NH-C(=O)-NH-;

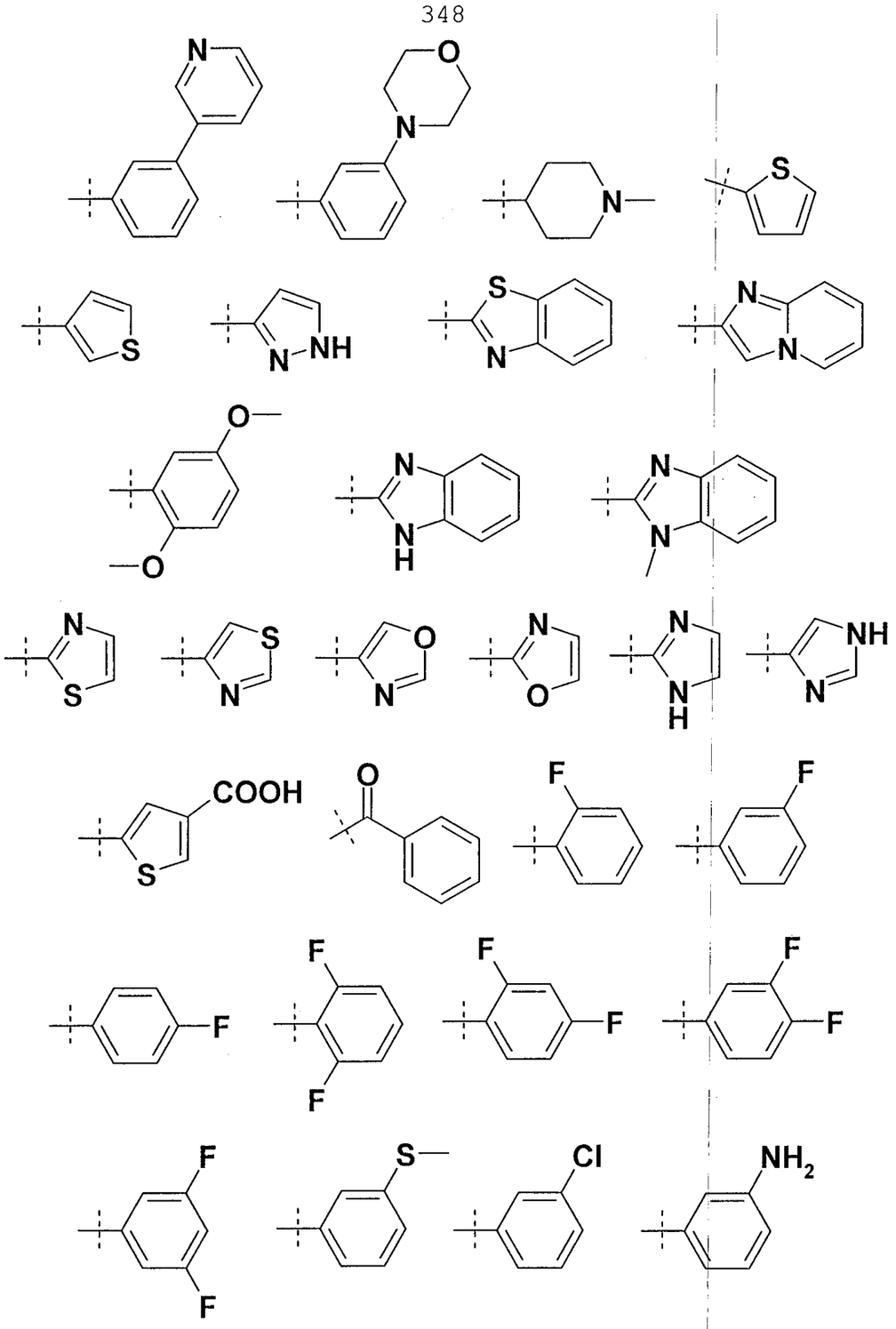
Y^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N;

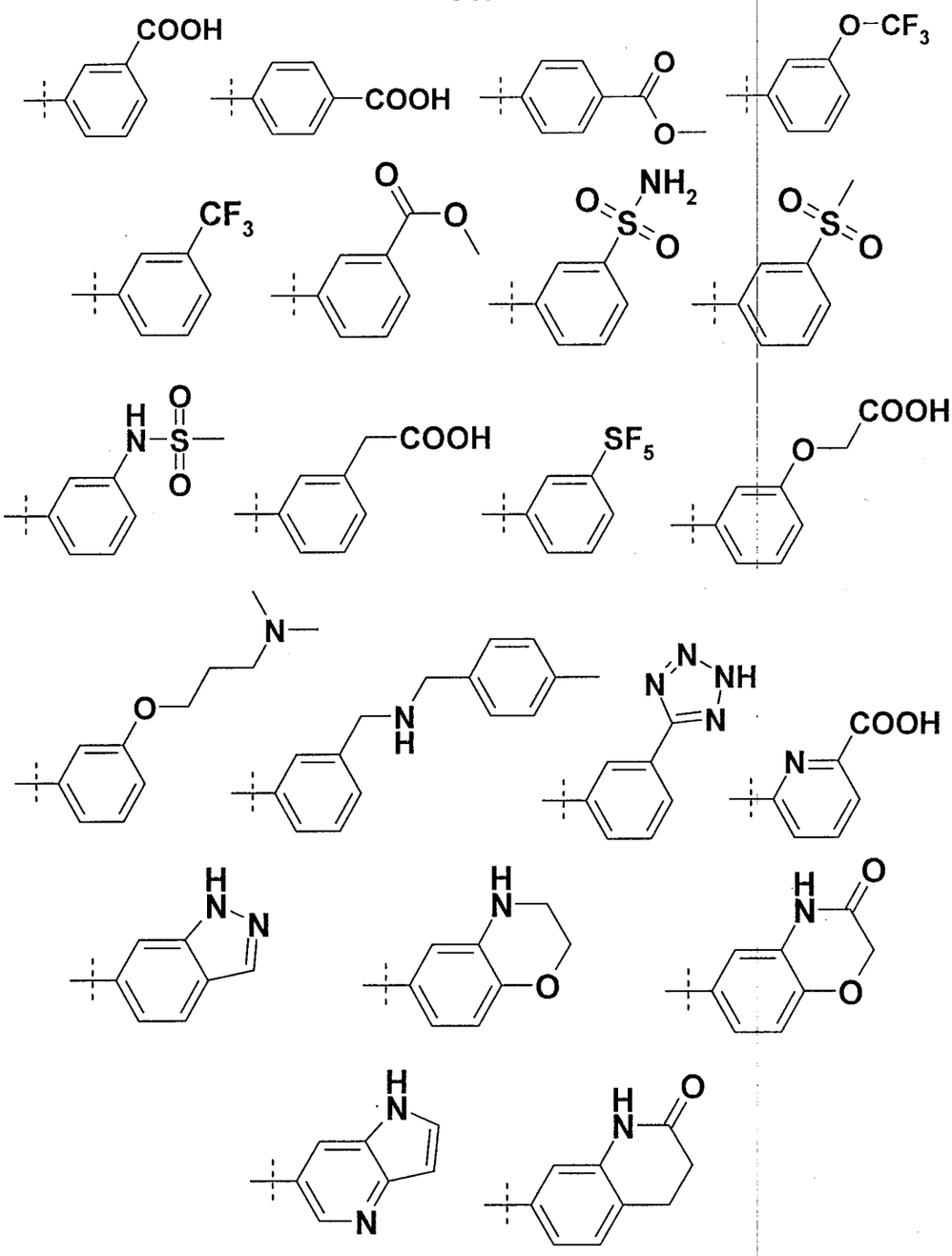
L^4 es un enlace o un grupo de fórmula -CH_2-, -C(=O)-, -SO-, -SO_2-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-NH-; -C(=O)-O-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-O-, -O-C(=O)-NH-, -NH-SO_2-NH-, -CH_2-NH-CH_2-, -NH-SO_2-, -SO_2-NH- o -NH-C(=O)-NH-; y

Z^2 es un grupo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo heteroarilo opcionalmente sustituido que contiene 5 ó 6 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, un grupo cicloalquilo de C_3-C_7 opcionalmente sustituido o un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido que contiene 3, 4, 5, 6 ó 7 átomos anulares y 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N.

13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 10, en el que R^2 se selecciona de los siguientes grupos:




N
O
N
N
S
S
N
NH
S
N
N
N
O
O
N
N
H
N
N
N
S
N
S
N
O
N
O
N
N
H
NH
N
COOH
S
O
F
F
F
F
F
F
F
F
F
F
F
S
Cl
NH2



14. Un compuesto según la reivindicación 1 ejemplificado según lo siguiente:

N-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-fenil-N-(4-(piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

il)benceno-1,4-diamina; 3-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-metoxifenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; ácido 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzoico; 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida; 4-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzonitrilo; N-(1H-indazol-5-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-5-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2-((5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzamida; N-(1H-indazol-6-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1-(5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N,5-bis(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(1H-indazol-6-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;

N1,N1-dimetil-N4-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(4-clorofenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-fenil-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-fenil-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dimetoxifenil)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-pirazol-3-il)-5-(piridin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(piridin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,5-di(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(1H-pirazol-3-il)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-

pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-5-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(1H-pirazol-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1-metilpiperidin-4-il)-N-(4-(pirrolidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(4-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 3-((5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; 5-(4-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N4-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,4-diamina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-N4,N4-dimetilbenceno-1,4-diamina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; 3-((5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; N-(1H-indazol-6-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; N-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 3-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(3-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-

benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 3-((5-(1-metilpiperidin-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenol; 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(benzo[d]tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; 5-(benzo[d]tiazol-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-metoxifenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-amina; N-(1H-indazol-6-il)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina;

5-(2-metoxifenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(5-ciclopropil-1H-pirazol-3-il)-5-(2-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N1,N1-dimetil-N3-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,3-diamina; N1-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)ciclohexano-1,2-diamina; N1-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)benceno-1,3-diamina; N-(6-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-3-il)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-fenil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,5-dimetoxifenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,5-dimetoxifenil)-N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2,5-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-aminoetil)-3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-etilpiperazin-1-il)fenil)-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(1H-indazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-N-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; ácido 4-((5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)benzoico; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-((4-metilpiperazin-1-il)metil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-metoxifenil)-N-(4-(pirrolidin-1-

ilmetil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)-3-(m-tolil)urea; (4-metilpiperazin-1-il)(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; pirrolidin-1-il(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; N-(4-tiomorfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina; 1-(4-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; (3-metoxi-4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)metanona; 5-(1H-imidazol-5-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1H-imidazol-2-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; pirrolidin-1-il(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)tiomorfolina; 1-(4-(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(4-tiomorfolinofenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; (4-metilpiperazin-1-il)(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 2,2-dimetil-N-(5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; (7-((2-(dimetilamino)etil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (7-(((1-

metilpiperidin-4-il)metil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; (4-((5-benzoil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; 7-((5-benzoil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; ácido 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; morfolino(4-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 6-((5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; 7-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; (4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)(pirrolidin-1-il)metanona; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 8-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-4,5-dihidro-1H-benzo[b]azepin-2(3H)-ona; 6-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]tiazin-3(4H)-ona; 1-metil-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-amina; 2-metil-2-(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)propanonitrilo; 5-(4-metoxifenil)-N-(4-tiomorfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1,1-dióxido de 4-(4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

il)amino)fenil)tiomorfolina; 1-(4-(4-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 6-((5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(4-(4-(terc-butil)piperazin-1-il)fenil)-5-(4-metoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2,2-dimetil-N-(5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-amina; ácido 2-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; ácido 5-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofeno-3-carboxílico; ácido 2-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; ácido 6-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; N-(4-(pentafluorosulfanil)fenil)-5-(tiofen-3-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(((4-metilbencil)amino)metil)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 1-(4-(4-((5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(tiazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(3-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida;

N-(3-(7-((4-(piperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; N-(3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; 1-(4-(4-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; ácido 3-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; ácido 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-((5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(oxazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(tiazol-4-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 7-((5-(oxazol-4-

il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 7-((5-(oxazol-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(4-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; ácido 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 4-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]tiazin-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; ácido 3-(7-((2-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepin-8-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-(metiltio)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-morfolinofenil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-clorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-clorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(3-(metiltio)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; 3-(7-((3-metoxi-4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; ácido 4-(7-((4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 4-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; ácido 4-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; ácido 4-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-

d]pirimidin-7-amina; 1-(4-(4-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 5-(1H-indazol-6-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(1H-indazol-6-il)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; 5-(3-(metilsulfonil)fenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,5-bis(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-(metilsulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 2-((3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)sulfonil)etan-1-ol; 1-(4-(4-((5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)piperazin-1-il)etan-1-ona; 7-((5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(4-morfolinofenil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,N-dimetil-4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-ciclopropil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-(3-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(2H-1,2,3-triazol-2-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N,N-dimetil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-

il)amino)bencenosulfonamida; N-metil-3-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)bencenosulfonamida; N-(3-(morfolinosulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(tiofen-2-il)-N-(3-((trifluorometil)sulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-(metilsulfinil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 7-((5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)-3,4-dihidroquinolin-2(1H)-ona; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(4-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(4-fluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,5-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(3-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(2-(metilsulfonil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3,4-dimetoxifenil)-5-(1H-indazol-6-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,6-difluorofenil)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(2,6-difluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,6-difluorofenil)-N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,4-difluorofenil)-N-

(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2,4-difluorofenil)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 6-(7-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-(7-((2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; N-(4-(4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-(metilsulfonil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-(4-ciclopropilpiperazin-1-il)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; morfolino(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; N-(4-(morfolinometil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-fluoro-4-morfolinofenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; (4-(4-metilpiperazin-1-il)piperidin-1-il)(4-((5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-il)amino)fenil)metanona; 6-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 6-(7-((3,4-dimetoxifenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(3,4-dimetoxifenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(4-morfolinofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)-N-(2-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(2-

metilisoindolin-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-(terc-butil)fenil)-5-(tiofen-2-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 3-(7-((4-(4-acetilpiperazin-1-il)fenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((1H-indazol-6-il)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 3-(7-((4-morfolinofenil)amino)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 5-(3-aminofenil)-N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; 5-(2-fluorofenil)-N-(2-metilisoindolin-5-il)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(4-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina; N-(3-((dimetilamino)metil)fenil)-5-(2-fluorofenil)-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-amina.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o un éster farmacéuticamente aceptable, profármaco, hidrato, solvato o sal de los mismos, opcionalmente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

16. Uso de un compuesto o de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades y trastornos del aparato respiratorio/vías respiratorias obstructivos, anafilaxis sistémica o respuestas de hipersensibilidad, alergias a fármacos, enfermedades y trastornos relacionados con huesos y articulaciones, enfermedades y trastornos relacionados con la piel y los ojos, enfermedades y trastornos relacionados con el tubo digestivo y con el abdomen,

trastornos hematológicos, trastornos metabólicos, disfunción cerebelosa, perturbaciones del metabolismo del cerebro, afecciones relacionadas con rechazo de transplantes, afecciones relacionadas con el aparato genitourinario, enfermedades y trastornos relacionados con el SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos oncológicos.

17. Un compuesto o una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, para uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos del aparato respiratorio/vías respiratorias obstructivos, anafilaxis sistémica o respuesta de hipersensibilidad, alergias a fármacos, enfermedades y trastornos relacionados con huesos y articulaciones, enfermedades y trastornos relacionados con la piel y los ojos, enfermedades y trastornos relacionados con el tubo digestivo y con el abdomen, trastornos hematológicos, trastornos metabólicos, disfunción cerebelosa, perturbaciones del metabolismo del cerebro, afecciones relacionadas con rechazo de transplantes, afecciones relacionadas con el aparato genitourinario, enfermedades y trastornos relacionados con el SNC como la enfermedad de Parkinson, enfermedades o trastornos inflamatorios o inmunológicos, enfermedades y trastornos cardiovasculares, enfermedades y trastornos oncológicos.

18. Un método de tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de cinasa, que comprende la administración, a un paciente que lo necesite, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, o una composición farmacéutica según la reivindicación 15.

19. El método según la reivindicación 18, en el que la cinasa se selecciona de SYK (tirosina cinasa del bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o cinasa de las cadenas ligeras de miosina (MYLK o MLCK), o sus mutantes.

20. El método según la reivindicación 19, en el que dicho tratamiento es sistémico.

21. El método según la reivindicación 19, en el que dicha administración es tópica.

22. El método según la reivindicación 19, en el que dicha enfermedad se selecciona del grupo que consiste en una enfermedad inflamatoria, una enfermedad autoinmunitaria, una enfermedad alérgica, y una enfermedad ocular.

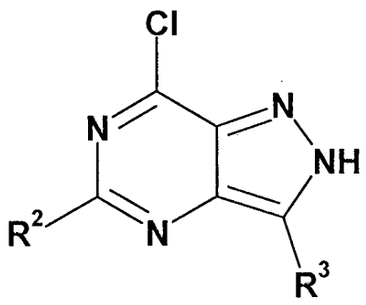
23. El método según la reivindicación 18 ó 19, en el que la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en prurito, eccema, asma, rinitis, ojo seco, inflamación ocular, conjuntivitis alérgica, conjuntivitis primaveral, queratoconjuntivitis primaveral, conjuntivitis papilar gigante, queratitis fúngica y uveítis.

24. El método según la reivindicación 21, en el que dicha administración tópica es a la piel.

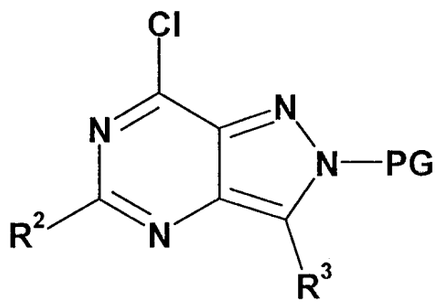
25. El método según la reivindicación 21, en el que dicha administración tópica es al ojo.

26. El método según la reivindicación 21, en el que dicha administración tópica es intranasal o mediante inhalación.

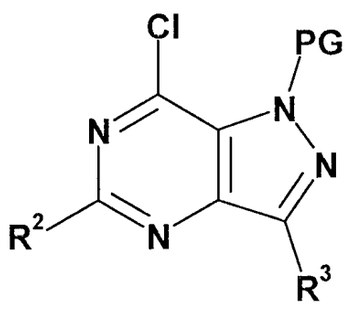
27. Un compuesto de fórmula (II), (IIIa) o (IIIb) en el que R^2 y R^3 se definen como en cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 13, y PG es un grupo protector:



(II)



(IIIa)



(IIIb)

28. Un compuesto según la reivindicación 27, en el que PG es un grupo 4-metoxibencilo o un grupo carboxibencilo.

29. Un compuesto según la reivindicación 27, que se selecciona de los siguientes compuestos:

7-cloro-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-

metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol; 7-cloro-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; 4-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina; 7-cloro-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; N-(2-aminoetil)-3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; 7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-5-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; (7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; éster metílico del ácido 5-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofeno-3-carboxílico; éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; éster metílico del ácido 6-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; N-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencil)-1-(p-tolil)metanamina; 3-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; 3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; N-(3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-

il)fenil)metanosulfonamida; 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 2-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 3-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-clorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; éster metílico del ácido 4-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-cloro-5-(3-(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-Cloro-5-(3-nitro-fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 6-(7-cloro-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-fenil-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(piridin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(6-(pirrolidin-1-il)piridin-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-

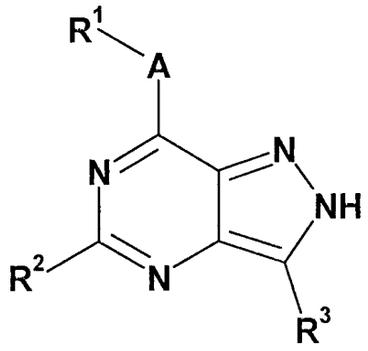
(4-metoxibencil)-5-(1-metilpiperidin-4-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirazol-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(4-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(tiofen-3-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzo[d]tiazol; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(piridin-3-il)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenol; 4-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)morfolina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(2-metoxifenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,5-dimetoxifenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; N-(2-aminoetil)-3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzamida; 7-cloro-5-(imidazo[1,2-a]piridin-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-5-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-imidazol-2-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 5-(3-(2H-tetrazol-5-il)fenil)-7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; (7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)(fenil)metanona; éster metílico del ácido 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)acético; éster

metílico del ácido 5-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiofeno-3-carboxílico; éster metílico del ácido 2-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)acético; éster metílico del ácido 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)picolínico; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencil)-1-(p-tolil)metanamina; 3-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenoxi)-N,N-dimetilpropan-1-amina; 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)bencenosulfonamida; N-(3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)fenil)metanosulfonamida; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)tiazol; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 2-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)oxazol; 3-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoato de metilo; 7-cloro-5-(3-(pentafluorosulfanil)fenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(metiltio)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometoxi)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-(trifluorometil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-clorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; éster metílico del ácido 4-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)benzoico; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(3-

(metilsulfonil)fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(1H-indazol-6-il)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-2-(4-metoxibencil)-5-(1H-pirrolo[3,2-b]piridin-6-il)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(4-fluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(3,5-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-cloro-5-(2,6-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 7-Cloro-2-(4-metoxi-bencil)-5-(3-nitro-fenil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin; 7-cloro-5-(2,4-difluorofenil)-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidina; 6-(7-cloro-2-(4-metoxibencil)-2H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona.

SUMARIO

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



(I)

que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.

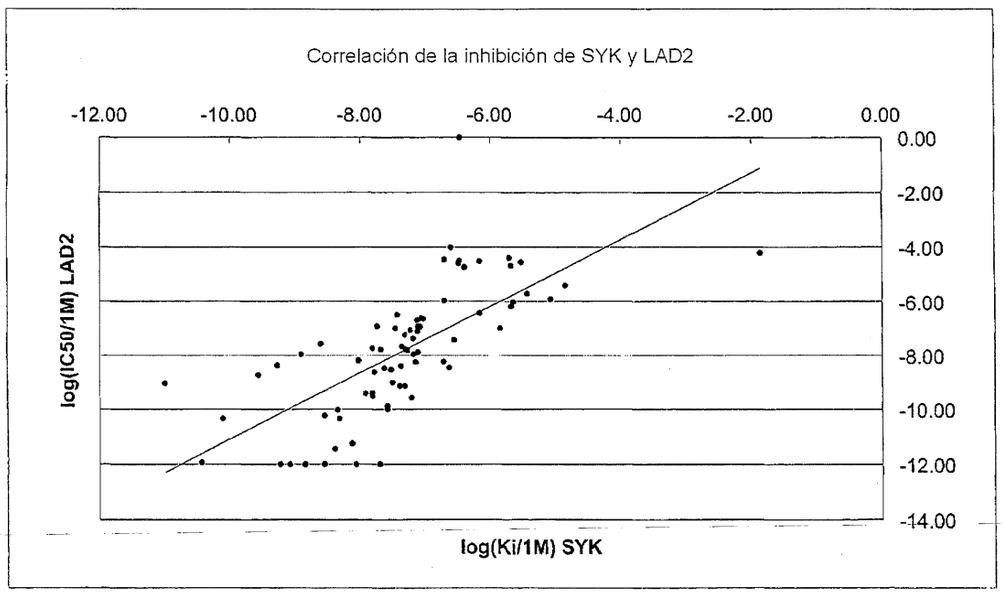

Correlación de la inhibición de SYK y LAD2
-12.00
-10.00
-8.00
-6.00
-4.00
-2.00
0.00
0.00
-2.00
-4.00
-6.00
-8.00
-10.00
-12.00
-14.00
log(IC50/1M) LAD2
log(Ki/1M) SYK

Fig. 1

378

BOETERS & LIECK PATENTANWÄLTE
EUROPEAN PATENT AND
TRADEMARK ATTORNEYS

Dipl. Ing. H.-Peter Lieck
Dipl. Ing. Dr. Othmar Paustian
Dipl. Chem. Dr. Dietmar G. Forstmeyer

Rechtsanwälte:
Andrea Pucknus
Thomas Breitwieser

Consultant:
Dipl. Chem. Dr. Hans D. Boeters

Oberanger 32
80331 München Germany
info@boeters-lieck.eu
Tel + 49 (0) 89 23 23 659-0
Fax + 49 (0) 89 23 23 659-29

VIA FACSIMILE IN ADVANCE
World Intellectual
Property Organization
34, chemin des Colombettes
P.O. Box 18
CH-1211 Geneve 20
Switzerland

September 10, 2013/rb

International Patent Application PCT/EP2012/001737
Our ref.: 19992-PCT
Origenis GmbH

It is requested to correct the zip code in the address of the applicant and the inventors to: 82152 Martinsried, Germany.

If possible, please let us have a corresponding communication before the 30 months deadline of October 21, 2013. Thank you.

Dr. Forstmeyer
European Patent Attorney

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0095005

Bogotá D.C., Septiembre 20 de 2013 - 13:13:19

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	561152395	20/09/2013	4.870.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
			$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1 / EP2012 / 001737

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-249372- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:37:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 106029

Bogotá D.C., Octubre 21 de 2013 - 14:03:21

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	532921130	21/10/2013	7.572.500.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
19	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	570.000.00
				$570.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-********-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. PC1 / EP2012 / 001737

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-249372- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:37:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT_X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL ___

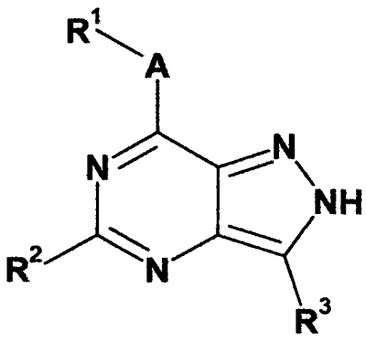
(21) N° de solicitud:(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante(s) **ORIGENIS GMBH**

(72)Inventor(es): **ALMSTETTER, Michael;THORMANN, Michael; TREML, Andreas; TRAUBE, Nadine**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	61/517,582	**21/04/2011**	**US**



(85) Fecha límite inicio fase nacional: **21/11/2013**
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **23/04/2012**
No. de solicitud **PCT/EP2012/001737**

(87) Publicación internacional:
Fecha: **26/10/2012**
No.Publicación:**WO2012/143144 A1**

(54) Titulo: **PIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS**

(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula (I) que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas. **CONTINUA AL RESPALDO**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION _X_ PCT X MODELO DE UTILIDAD __ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :

(71)Solicitante (s) **ORIGENIS GMBH**

(72) Inventor(es) **ALMSTETTER, Michael;THORMANN, Michael; TREML, Andreas; TRAUBE, Nadine**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(30) Prioridad	(31)	*No. Prioridad*	32)	*Fecha*	(33)	*País*
		61/517,582		**21/04/2011**		**US**

(85) Fecha inicio fase nacional: **21/11/2013**
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **23/04/2012**
No. de solicitud **PCT/EP2012/001737**

(87) Publicación internacional
Fecha: **26/10/2012** Fecha (dd/mm/aa)
N° publicación **WO2012/143144 A1**

(54) TITULO: **PIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS**

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIONPCT

(21) N° de solicitud:
22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/517,582	**21/04/2011**	**US**

(51) Int Cl:

(71)Solicitante(s) **ORIGENIS GMBH**

(72) Inventor(es) **ALMSTETTER, Michael; THORMANN, Michael; TREML, Andreas; TRAUBE, Nadine**

(74) Apoderado: **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: **21/11/2013**

Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud **23/04/2012**
No. de solicitud **PCT/EP2012/001737**

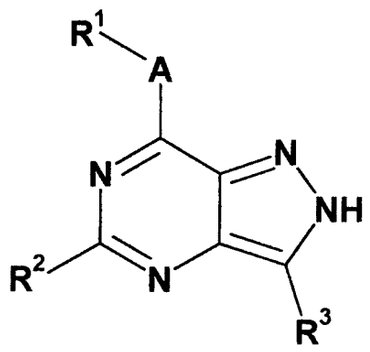
(87)Publicación Internacional Fecha: (dd/mm/aa) **26/10/2012**

N° publicación: **WO2012/143144 A1**

(54) Titulo: **PIRAZOLO[4,3-D]PIRIMIDINAS ÚTILES COMO INHIBIDORES DE CINASAS**

Resumen

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



(I)

que son capaces de inhibir una o más cinasas, especialmente SYK (tirosina cinasa de bazo), LRRK2 (cinasa 2 de repetición rica en leucina) y/o MYLK (cinasa de las cadenas ligeras de miosina) o sus mutantes. Los compuestos encuentran aplicaciones en el tratamiento de una variedad de enfermedades. Estas enfermedades incluyen enfermedades autoinmunitarias, enfermedades inflamatorias, enfermedades óseas, enfermedades metabólicas, enfermedades neurológicas y neurodegenerativas, cáncer, enfermedades cardiovasculares, alergias, asma, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedades de la piel, enfermedades oculares, enfermedades infecciosas y enfermedades relacionadas con hormonas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE – NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-249372- -00000-0000

Fecha: 2013-10-21 16:37:15 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 384

02-F05 (2009-11-18)